(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 381 359**

(51) Int. Cl.:
A61K 8/64 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03789211 .4**
(96) Fecha de presentación: **17.11.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1686957**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **09.08.2006**

(54) Título: **Composiciones que contienen mezclas de tetrapéptidos y tripéptidos**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2012

(73) Titular/es:
SEDERMA
29, RUE DU CHEMIN VERT, BOITE POSTALE 33
78612 LE PERRAY-EN-YVELINES CE, FR

(72) Inventor/es:
LINTNER, Karl

(74) Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 381 359 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que contienen mezclas de tetrapéptidos y tripéptidos

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere al campo de los cosméticos y los productos de cuidado personal.

TÉCNICA ANTERIOR

Los primeros signos visibles del envejecimiento se encuentran usualmente en la piel: sequedad, estrías finas y arrugas, manchas de la edad, ronchas rojas, caída y piel flácida. La pérdida de brillo y la caída del cabello son también síntomas bien conocidos. Numerosos productos para el cuidado de la piel o el cabello están disponibles para los consumidores a fin de tratar o prevenir estas condiciones de la piel que están causadas por diversas fuentes externas de estrés, incluyendo, sin limitación, contaminación atmosférica, estrés mecánico, contacto con productos domésticos y otros productos químicos y exposición al sol (fotoenvejecimiento) con inclusión de quemaduras solares. Esto se añade, por supuesto, a estados de estrés naturales tales como el acné, la dieta y el envejecimiento general.

La piel se ve expuesta continuamente a estos estados de estrés, que dan como resultado signos visibles de envejecimiento y deterioro de la piel, tales como arrugas y sequedad, adelgazamiento de la piel y otros cambios histológicos. A medida que la piel envejece, se produce una reducción en la síntesis de proteínas, un aumento en la proteólisis y una disrupción general de la barrera de la piel, el tejido conectivo y la cohesión.

Se han descrito muchos compuestos como útiles para mejorar el aspecto y la fisiología de la piel, que incluyen la reducción de las estrías finas, arrugas y otros síntomas asociados con piel envejecida o fotodeteriorada. Están disponibles muchas composiciones en el mercado mundial. Sin embargo, es siempre deseable la mejora.

Se han propuesto retinoides, alfa y beta-hidroxiácidos, flavonoides e isoflavonas para actuar contra el acné y las arrugas, para acelerar la renovación de las células, y para corregir los desequilibrios hormonales. Estos remedios no carecen de problemas, tales como inestabilidad (retinoides, flavonoides), irritación (retinoides, hidroxiácidos) y efectos secundarios potenciales (fitoflavonas). La Solicitud de Patente Internacional No. WO 00/43417, publicada el 27 de julio de 2000, asignada a SEDERMA, describe el uso de ciertos péptidos y derivados como cosméticos o composiciones farmacéuticas para la regulación de las funciones inmunológicas deterioradas y la inflamación de la piel. Los péptidos y derivados descritos tienen entre 2 y 5 aminoácidos de longitud. Se dice que estos péptidos y derivados actúan por reducción de las concentraciones tisulares de IL-6 e IL-8 a niveles próximos a los observados en los tejidos jóvenes. Péptidos citados como ejemplos incluyen N-Palmitoil-Pro-Arg, N-Palmitoil-Thr-Lys-Pro-Arg (SEQ ID NO: 1), Arg-Lys-Pro-Arg (SEQ ID NO: 2) y N-Palmitoil-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3). Si bien son posibles combinaciones de diversos péptidos de acuerdo con WO 00/43417, la referencia no identifica específicamente una combinación de un tripéptido y un tetrapéptido. Véanse también las Patentes U.S. Núms. 6.620.419 y 6.492.326 que describen productos cosméticos y de cuidado personal que incorporan, inter alia, ciertos tetrapéptidos. SEDERMA vende también un producto bajo el nombre comercial EYELISS para tratar las bolsas bajo los ojos. Este producto incluye una mixtura de N-Palmitoil-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3) y el dipéptido Val-Trp Este dipéptido no tiene actividad significativa alguna estimuladora del colágeno, y la combinación no exhibe mejora alguna en esta propiedad sobre los niveles conseguidos por el uso del tetrapéptido solo. Véase también JP 07/324097 y JP 08/311098 otorgadas a Daicel Chem, Inc. Ltd., así como Kawamoto Takafumi et al., Chemical Abstracts, Vol. 124, No. 19, 6 de mayo de 1996 (Abstracts No. 261765).

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que composiciones que contienen ciertos tetrapéptidos, particularmente las de la secuencia Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3), y derivados (colectivamente "tetrapéptidos basados en Rigin"), en combinación con uno o más tripéptidos de las secuencias Gly-His-Lys, y derivados (colectivamente "tripéptidos GHK"), opcionalmente en combinación con uno o más ingredientes adicionales (que pueden incluir vehículos), pueden, en ciertas circunstancias, proporcionar alivio de uno o más de los síntomas citados.

En particular, se descubrió que la aplicación tópica repetida de algunas combinaciones de tetrapéptidos basados en Rigin con tripéptidos GHK puede ofrecer al menos algunas de las ventajas y cualidades descritas en esta memoria así como otras que pueden derivarse por análisis rutinario de las mismas. Estas ventajas pueden incluir, pero sin carácter limitante, la capacidad, en algunos casos y con ciertas combinaciones preferidas, de mejorar los signos visibles del envejecimiento en la piel humana, con inclusión de las estrías finas, arrugas, poros dilatados, rugosidad, sequedad, y otros defectos de textura de la piel tales como marcas de estiramiento (como las causadas por embarazo, traumatismo u otras influencias, bolsas bajo los ojos, denominadas también "ojos hinchados" y círculos oscuros (bajo el ojo), causados ambos por adelgazamiento de la piel, circulación sanguínea insuficiente y tejido flojo. De hecho, se ha descubierto que algunas de estas composiciones producen cierto beneficio en la regeneración tisular. Algunas combinaciones de tetrapéptidos y tripéptidos de acuerdo con la presente invención pueden estimular la producción de ciertas biomoléculas ventajosas, tales como, sin limitación, colágeno I, fibronectina, colágeno IV y ácido hialurónico, en las células de la piel. En algunos casos, la combinación puede estimular la producción de una biomolécula donde la aplicación del tetrapéptido o tripéptido por sí solo no lo haría. En otros casos, la combinación

estimula la producción de una mayor cantidad de una biomolécula que la alcanzada por los péptidos cuando se añaden individualmente. De hecho, en ciertos aspectos preferidos de la presente invención, se produce una combinación sinérgica.

En un aspecto, la presente invención se refiere a composiciones tópicas que contienen tetrapéptidos y tripéptidos mezclados, formulados opcionalmente en combinación con agentes activos adicionales de cuidado de la piel o ingredientes adicionales que pueden incluir un vehículo dermatológicamente aceptable. Las composiciones de la invención incluyen un tetrapéptido basado en Rigin combinado con un tripéptido GHK. Un tetrapéptido particularmente preferido de acuerdo con la presente invención es N-Palmitoil-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3). Tripéptidos particularmente preferidos útiles de acuerdo con la presente invención son los basados en la secuencia de aminoácidos Gly-His-Lys, y sus N-acil-derivados tales como N-Palmitoil-Gly-His-Lys.

Ciertos aspectos de la presente invención se refieren también al uso de tales composiciones para fabricar cosméticos, productos de cuidado personal, preparaciones farmacéuticas tópicas o un medicamento para reducir los signos visibles de envejecimiento de la piel humana. Esto se consigue por aplicación tópica de los medicamentos de la invención a la piel del humano que necesita dicho tratamiento.

MODO ÓPTIMO PARA REALIZACIÓN DE LA INVENCIÓN

Las composiciones cosméticas de la presente invención contienen tetrapéptidos basados en Rigin, a los que se hace referencia en esta memoria como "tetrapéptidos" y contienen también tripéptidos GHK, a los que se hace referencia en esta memoria como "tripéptidos" a no ser que el contexto o las afirmaciones específicas indiquen otra cosa. Uno o más ingredientes adicionales, con inclusión de uno o más vehículos dermatológicamente aceptables se utilizan también preferiblemente en estas composiciones.

La expresión "dermatológicamente aceptable", como se utiliza en esta memoria, significa que las composiciones o componentes descritos son adecuados para uso en contacto con la piel humana sin riesgo de toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica, y análogos. Todos las expresiones tales como "envejecimiento de la piel", "signos de envejecimiento de la piel", "aplicación tópica", y análogos se utilizan en el sentido en el que se emplean generalmente y en sentido amplio en la técnica del desarrollo, testado y comercialización de productos cosméticos y de cuidado personal. La expresión "composición cosmética" o más brevemente sólo "composición" de acuerdo con la presente invención se refiere a una formulación que puede utilizarse para propósitos cosméticos, propósitos de higiene o como base para suministro de uno o más ingredientes farmacéuticos. Es también posible que estas formulaciones se utilicen para dos o más de estos mismos propósitos simultáneamente. Un champú anticaspa medicinado, por ejemplo, tiene propiedades farmacológicas y se utiliza como producto de cuidado personal para proporcionar cabello limpio. Como mínimo, estas composiciones incluyen una mixtura de tri- y tetra-péptidos o derivados de los mismos. Estas composiciones pueden incluir también ingredientes adicionales tales como un vehículo dermatológicamente aceptable.

Los "cosméticos", como se utiliza el término en esta memoria, incluyen sin limitación, barra de labios, máscara, carmín, base, colorete, perfilador de ojos, perfilador de labios, brillo de labios, polvo facial o corporal, agentes de protección contra el sol y filtros solares, barniz de uñas, espuma, sprays, geles de estilización, acondicionador de uñas, sea en forma de cremas, lociones, geles, ungüentos, emulsiones, coloides, soluciones, suspensiones, polvos compactos, sólidos, lápices, formulaciones de aplicación por pulverización, formulaciones de aplicación a pincel y análogos. Los productos de cuidado personal incluyen, sin limitación, geles de baño y ducha, champús, acondicionadores, reflejos de crema, tintes capilares y productos colorantes, acondicionadores permanentes, agentes de protección contra el sol y filtros solares, bálsamos de labios, acondicionadores de la piel, sprays para el cabello, jabones, restregados corporales, exfoliantes, astringentes, depilatorios y soluciones de ondulación permanente, formulaciones anticaspa, composiciones antisudor y antitranspirantes, productos para el afeitado, para antes del afeitado y para después del afeitado, hidratantes, desodorantes, cremas hidratantes, limpiadores, geles dermatológicos, aclarados, sea en forma sólida, polvo, líquido, crema, gel, ungüento, loción, emulsiones, coloides, soluciones, suspensiones, u otra forma. Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitación, vehículos para propósitos dermatológicos, que incluyen aplicación tópica y transdérmica de ingredientes farmacéuticamente activos. Éstos pueden encontrarse en forma de geles, parches, cremas, pulverizaciones nasales, ungüentos, lociones, emulsiones, coloides, soluciones, suspensiones, polvos y análogas.

El término "aminoácido" como se emplea en esta memoria, incluye y abarca la totalidad de los aminoácidos existentes naturalmente, sea en la configuración D o L si son ópticamente activos, y los aminoácidos conocidos no naturales, sintéticos, y modificados, tales como homocisteína, ornitina, norleucina y p-valina. Una lista de aminoácidos no naturales puede encontrarse en The Peptides; Vol. 5 (1983), Academic Press, Capítulo VI, por D.C. Roberts y F. Vellaccio. Los aminoácidos en los péptidos de la presente invención pueden estar presentes en su configuración L natural, configuración D no natural, o como una mixtura racémica.

Los "signos de envejecimiento de la piel" incluyen, pero sin carácter limitante, todas las manifestaciones visibles externamente y perceptibles al tacto así como cualesquiera otros macro- o micro-efectos debidos a envejecimiento de la piel. Tales signos pueden estar inducidos o causados por factores intrínsecos o factores extrínsecos, *v.g.*, envejecimiento cronológico y/o deterioro ambiental. Estos signos pueden ser resultado de procesos que incluyen,

pero sin carácter limitante, el desarrollo de discontinuidades texturales tales como arrugas y arrugas gruesas profundas, estrías en la piel, grietas, hinchazones, poros grandes (*v.g.*, asociados con estructuras anexas tales como conductos de glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, o folículos pilosos), o irregularidad o rugosidad, pérdida de elasticidad de la piel (pérdida y/o desactivación de la elastina funcional de la piel), caída (con inclusión de tumefacción en el área del ojo y papadas), pérdida de firmeza de la piel, pérdida de tirantez de la piel, pérdida de retroceso de la piel después de deformación, alteración del color (con inclusión de círculos bajo el ojo), erupciones, amarilleo, regiones hiperpigmentadas de la piel tales como manchas de la edad y pecas, queratosis, diferenciación anormal, hiperqueratinización, elastosis, descomposición del colágeno, y otros cambios histológicos en el stratum corneum, la dermis, la epidermis, el sistema vascular de la piel (*v.g.*, telangiectasia y arañas vasculares), y tejidos subyacentes, especialmente los próximos a la piel.

Como se utiliza en esta memoria, la regulación profiláctica de una condición de la piel incluye retardo, minimización y/o prevención de discontinuidades visibles y/o táctiles en la piel (*v.g.*, irregularidades de textura en la piel que pueden ser detectadas visualmente o por el tacto), con inclusión de signos de envejecimiento de la piel.

Como se utiliza en esta memoria, la regulación terapéutica de una condición de la piel incluye mejora, *v.g.*, disminución, minimización y/o eliminación de discontinuidades en la piel, con inclusión de los signos de envejecimiento de la piel. Algunos de los productos fabricados utilizando las composiciones de la presente invención y de hecho las composiciones propiamente dichas pueden utilizarse para regular profiláctica o terapéuticamente una condición de la piel.

Algunos de los productos y composiciones de la presente invención son útiles para mejorar el aspecto y/o el tacto de la piel. Por ejemplo, composiciones preferidas de la presente invención son útiles para regular el aspecto de la condición de la piel por proporcionar una mejora visual inmediata en el aspecto de la piel después de aplicación de la composición a la piel. Hablando en términos generales, las composiciones de la presente invención que contienen adicionalmente materiales particulados serán sumamente útiles para proporcionar la mejora visual inmediata.

Algunas de las composiciones de la presente invención pueden proporcionar también beneficios adicionales, que incluyen estabilidad, ausencia de irritación significativa de la piel (inaceptable para el usuario), actividad antiinflamatoria y estética agradable.

En ciertos aspectos preferidos, la presente invención es útil para mejorar el estado fisiológico y/o el aspecto físico de la piel humana, en particular para reducir los signos de envejecimiento de la piel que son generados por exposición al sol, estrés físico y hormonal, abrasión, efectos nutricionales y otras causas similares. Las composiciones pueden utilizarse en muchos casos para prevenir los signos de envejecimiento y/o tratar los mismos a fin de proporcionar al consumidor que las utiliza un aspecto más juvenil.

Si bien la memoria descriptiva termina con las reivindicaciones que indican particularmente y reivindican claramente la invención, se cree que la presente invención se comprenderá mejor a partir de la descripción que sigue. Los términos "que tiene(n)" y "que incluye(n)" debe interpretarse como indefinidos a no ser que el contexto sugiera otra cosa.

Todos los porcentajes y ratios utilizados(as) en esta memoria se expresan en peso referido a la composición total, y todas las medidas realizadas se refieren a 25ºC a no ser que se designe otra cosa.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender (de modo indefinido) o estar constituidas esencialmente por los componentes de la presente invención así como otros ingredientes descritos en esta memoria. Como se utiliza en esta memoria, "constituido esencialmente por" significa que la composición o componente puede incluir ingredientes adicionales, pero únicamente si los ingredientes adicionales no alteran sensiblemente las características básicas y novedosas de las composiciones o métodos reivindicados. Preferiblemente, tales aditivos no estarán presentes en absoluto o lo estarán sólo en cantidades traza. No obstante, puede ser posible incluir hasta aproximadamente 10% en peso de materiales que podrían alterar sensiblemente las características básicas y novedosas de la invención con tal que se mantenga la utilidad de los compuestos (a diferencia del grado de utilidad).

Tetrapéptidos

Las composiciones cosméticas de la presente invención contienen una cantidad segura y eficaz de uno o más tetrapéptidos basados en Rigin. Estos tetrapéptidos pueden ser existentes naturalmente o de origen sintético.

Los tetrapéptidos basados en Rigin de acuerdo con la presente invención son Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3) (Rigin) y derivados del mismo.

Estos derivados incluyen acil-derivados, que son tetrapéptidos sustituidos con uno o más grupos de cadena lineal o cadena ramificada, de cadena larga o corta, saturados o insaturados, sustituidos con un grupo hidroxi, amino, amino-acilo, sulfato o sulfuro, o insustituidos, que tienen 1 a 29 átomos de carbono. Los N-acil-derivados incluyen aquellos grupos acilo que pueden derivarse de ácido acético, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido octanoico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido lipoico, ácido oleico, ácido isoesteárico, ácido elaídico, ácido 2-etilhexanoico, ácido graso de aceite de coco, ácido graso de sebo,

ácido graso de sebo hidrogenado, ácido graso de aceite de palma, ácido graso de lanolina y análogos. Ejemplos preferibles del grupo acilo incluyen un grupo acetilo, un grupo palmitoílo, un grupo elaidoílo, un grupo miristilo, un grupo biotinilo y un grupo octanoílo. Estos pueden estar sustituidos o insustituidos. Cuando están sustituidos, los mismos están sustituidos preferiblemente con hidroxilo o grupos que contienen azufre tales como, sin limitación, SO_3H, SH o S-S.

Realizaciones preferidas incluyen péptidos N-acil-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3), muy preferiblemente N-Palmitoil-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3).

Fuentes preferidas de tetrapéptidos disponibles comercialmente incluyen RIGIN, EYELISS y MATRIXIL RELOADED, MATRIXIL 3000, que contienen de 50 a 500 ppm de palmitoil-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3), y otros ingredientes, tales como péptidos, calconas y excipientes disponibles comercialmente de SEDERMA, Francia. Éstos pueden utilizarse para producir composiciones de la presente invención por adición a los mismos de al menos un tripéptido como se describe en esta memoria.

Los tetrapéptidos de la presente invención se utilizan preferiblemente en cantidades desde aproximadamente 0,1 ppm (0,00001% p/p) a lo que se hace referencia también en esta memoria como "porcentaje en peso", "% en peso" o simplemente en peso) a aproximadamente 5000 ppm (0,5% p/p), con preferencia desde aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 500 ppm (0,05% p/p), y de modo muy preferible desde aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 100 ppm referido a peso de la composición.

Tripéptidos

Las composiciones cosméticas de la presente invención contienen preferiblemente una cantidad segura y eficaz de uno o más tripéptidos GHK. Éstos están mezclados, por supuesto, con los tetrapéptidos descritos en esta memoria. Estos tripéptidos pueden ser existentes naturalmente o de origen sintético.

Los tripéptidos de acuerdo con la presente invención son Gly-His-Lys y derivados del mismo. Éstos se conocen colectivamente en esta memoria como tripéptidos GHK. Derivados de tripéptidos GHK de acuerdo con la presente invención incluyen acil-derivados, que son tripéptidos sustituidos con uno o más grupos de cadena lineal o cadena ramificada, de cadena larga o corta, saturados o insaturados, sustituidos con un grupo hidroxi, amino, acil-amino, sulfato o sulfuro, o insustituidos, que pueden derivarse de ácido acético, ácido cáprico , ácido láurico, ácido mirístico, ácido octanoico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido linoleico, ácido linolénico , ácido lipoico, ácido oleico, ácido isoesteárico, ácido elaídico, ácido 2-etilhexanoico, ácido graso de aceite de coco, ácido graso de sebo, ácido graso de sebo hidrogenado, ácido graso de aceite de palma, ácido graso de lanolina y análogos. Ejemplos preferibles del grupo acilo incluyen un grupo acetilo, un grupo palmitoílo, un grupo elaidoílo, un grupo miristilo, un grupo biotinilo y un grupo octanoílo. Éstos pueden estar sustituidos o insustituidos. Cuando están sustituidos, los mismos están sustituidos preferiblemente con hidroxilo o grupos que contienen azufre tales como, sin limitación, SO_3H, SH o S-S.

Realizaciones particularmente preferidas de tripéptidos de acuerdo con la presente invención incluyen N-Acil-Gly-His-Lys y muy preferiblemente, N-Palmitoil-Gly-His-Lys. Composiciones preferidas disponibles comercialmente que contienen tripéptidos y derivados de tripéptidos incluyen Biopeptide-CL de SEDERMA, Maxilip® de SEDERMA, y Biobustil® de SEDERMA.

Los tripéptidos de la presente invención se utilizan preferiblemente en cantidades que pueden ser tan pequeñas como 0,10 ppm a aproximadamente 10.000 ppm, con preferencia entre aproximadamente 0,50 ppm y aproximadamente 1000 ppm, de modo más preferible desde aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 500 ppm, y de modo muy preferible desde aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 200 ppm. Éstos se expresan una vez más en una base de % p/p al igual que las cantidades de los tetrapéptidos. Así, 100.000 ppm es aproximadamente 10% referido a peso de la composición cosmética.

La ratio de tetrapéptido a tripéptido puede variar desde aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100; de modo más preferible desde aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1:50, de modo aún más preferible desde aproximadamente 30:1 a aproximadamente 1:30 y de modo aún más preferible desde aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10. Muy preferiblemente, la ratio de tetrapéptido a tripéptido varía desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3. Estas ratios se expresan en base de peso (% p/p - *v.g.* mg de péptido puro por kg en la formulación final). En una realización particularmente preferida, la cantidad de tripéptido utilizada es mayor que la cantidad de tetrapéptido utilizada cuando se consideran en términos de sus cantidades en partes por millón, basadas una vez más en el peso total de la composición.

Inesperadamente, se ha encontrado que la combinación de tripéptidos y tetrapéptidos seleccionados, así como sus análogos y derivados, puede proporcionar ventajas significativas comparada con productos fabricados a partir de otros péptidos pequeños, sea solos o en combinación. Por ejemplo, una solución que tiene una concentración de 500 ppm de N-Palmitoil-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3) es vendida bajo el nombre comercial RIGIN por SEDERMA. Como se muestra en la Tabla 1, a una concentración de 2,5 ppm, este péptido exhibe una pequeña estimulación de la síntesis de colágeno I (+ 19%) sobre la línea base, que es medio de cultivo estándar DMEM. El tripéptido N-Palmitoil-Gly-His-Lys, cuando se utilizó a una concentración de 5 ppm, doble de la del tetrapéptido, produjo un au-

mento aún menor (+ 11%). Sin embargo, la combinación de estos dos péptidos en las mismas cantidades producía un aumento significativo en estimulación de la síntesis de colágeno I (+ 63%). Esto es más del doble de la cantidad esperada basada en el efecto aditivo de estos péptidos.

A mayor concentración, los resultados son aún más acusados. El tetrapéptido producía (+ 65%) de aumento en la síntesis de colágeno I a una concentración de 3,64 ppm. A 7,3 ppm, se exhibía una reducción en la síntesis. Cuando se combinaron estos dos péptidos en las mismas cantidades, el resultado fue +256%. A esta concentración, se observaron también resultados inesperados y superiores en términos de fibronectina, colágeno IV y ácido hialurónico.

Tabla 1: Porcentaje de variación con respecto al disolvente (0,08% DMSO en DMEM): 3 x 10E-4% de nivel de ácido ascórbico

		Colágeno I	Fibronectina	Colágeno IV	Ácido Hialurónico
TGF-β	10E-6%	+91%*	+176%	+4%	+43%
Pal KTTKS (SEQ ID NO: 5)	1 ppm	+8%	+24%	+6%	+3%
	2 ppm	+30%	+20%	+12%	+26%
	4 ppm	+48%	+74%	+15%	+28%
	8 ppm	+93%	+100%	+22%	+31%
Pal GQPR(SEQ ID NO: 3)	0,5 ppm	+4%	+1%	+5%	-4%
	1,5 ppm	-1%	+15%	-8%	+9%
	2,5 ppm	+19%	+35%	-5%	-13%
	3,64 ppm	+65%	+56%	-14%	-1%
Pal GHK	1 ppm	+9%	+8%	+5%	+3%
TGF- β	10E-6%	+91%*	+176%	+4%	+43%
	3 ppm	-11%	+2%	-4%	+11%
	5 ppm	+11%	-15%	+6%	0%
	7,3 ppm	-9%	+13%	-9%	-1%
Combinación 1	1+0,5	+33%	+1%	-4%	+9%
	3+1,5	+67%	+41%	-10%	+11%
	5+2,5	+63%	+44%	-5%	+27%
	7,3+3,64	+256%	+147%	+20%	+92%
Acetil-YGG	1 ppm	-2%	n.t.	n.t.	n.t.
	3 ppm	+5%			
	5 ppm	-11%			
Pal-YGGF(SEQ ID NO: 6)	1 ppm	+5%	n.t.	n.t.	n.t.
	3 ppm	-6%			
	5 ppm	+4%			
Combinación 2	1+0,5	-7%	n.t.	n.t.	n.t.
	3+1,5	-5%			
	5+2,5	-13%			
Oleoil-RGD	1 ppm	+5%	n.t.	n.t.	n.t.
	3 ppm	-3%			
Oleoil-RGDS (SEQ ID NO: 7)	1 ppm	-7%	n.t.	n.t.	n.t.
	3 ppm	-2%			
Combinación 3	1+0,5	-12%	n.t.	n.t.	n.t.
	3+1,5	-15%			

*porcentaje de aumento sobre la línea base

En la generación de los datos de la Tabla 1, se cultivaron fibroblastos de piel humana normal en placas de 24 pocillos en DMEM con 10% de Suero de Ternero Fetal ("FCS") durante 24 horas, y se lavaron luego. Las células recibieron después los productos a testar en un medio DMEM sin FCS ("Suero de Ternero Fetal") que contenía ácido ascórbico. El contacto de las células con el producto se llevó a cabo durante 3 días, después de lo cual se retiraron y se congelaron los sobrenadantes. Cada test incluye un control negativo sin disolvente, un control de disolvente y un control positivo (10^{-6} % de Factor de Crecimiento Transformante-β ("TGF-β")). Cada determinación se llevó a cabo n = 3. Pueden hacerse varias repeticiones independientes de los tests. El ensayo de las moléculas de interés se realizó por Elisa (colágeno I & IV; Fibronectina) o por un método colorimétrico (ácido hialurónico). En estas condiciones experimentales, el tripéptido solo tiene un efecto prácticamente nulo. El tetrapéptido tiene efecto estimulante, no demostrado nunca con anterioridad, al menos no con arreglo al conocimiento de los solicitantes. Sin embargo, lo más interesante es la determinación de que la combinación de los dos no sólo es mejor de lo que podría esperarse basándose en la adición de tri- y tetra, sino también más eficaz que un pentapéptido comercialmente exitoso, MATRIXIL (Pal-KTTKS) (SEQ ID NO: 5) disponible de SEDERMA. La Tabla 1 demuestra también que no todos los tri- y/o tetrapéptidos o combinaciones conducen al efecto observado. Las secuencias de tri- y tetrapéptido de naturaleza diferente (YGG es un fragmento de encefalina, y lo mismo ocurre con YGGF = Tyr-Gly-Gly-Phe (SEQ ID NO: 6); RGD = Arg-Gly-Asp, un fragmento de fibronectina, y RGDS = Arg-Gly-Asp-Ser) (SEQ ID NO: 7) no exhiben estimulación de colágeno I, ni aisladamente ni en combinación.

No se testaron concentraciones mayores debido a citotoxicidad, y las otras biomoléculas no se ensayaron (n.t. = no testado) debido a la falta de respuesta inicial en la estimulación de colágeno I, que es el parámetro esencial primario.

Adicionalmente, combinaciones preferidas de tetrapéptidos y tripéptidos de acuerdo con algunos aspectos de la invención han exhibido resultados potentes anti-arrugas, así como beneficios en términos de marcas de estiramiento (prevención y tratamiento).

Ingredientes adicionales

Las composiciones de la invención pueden incluir diversos otros ingredientes adicionales, que pueden ser activos, funcionales, utilizados convencionalmente en productos farmacéuticos cosméticos, de cuidado personal o tópicos/transdérmicos o de otro tipo. Por supuesto, la decisión de incluir un ingrediente adicional y la elección de ingredientes adicionales específicos depende de la aplicación específica y la formulación del producto. Asimismo, la línea de demarcación entre un ingrediente "activo" y un "ingrediente inactivo" es artificial y dependiente de la aplicación específica y el tipo de producto. Una sustancia que es un ingrediente "activo" en una aplicación o producto puede ser un ingrediente "funcional" en otro, y *viceversa*. Un ingrediente particular podría proporcionar afinidad en una formulación, facilitar la aplicación transdérmica en otra, y proporcionar simplemente viscosidad apropiada en una tercera. Cuál de éstos es funcional y cuál es activo está sujeto a debate. Pero, cualquiera que sea el resultado, el material en cuestión podría calificarse como un ingrediente adicional de acuerdo con la presente invención.

Así pues, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más ingredientes adicionales, que proporcionan algún beneficio para el objeto de la composición. Tales ingredientes adicionales pueden incluir una o más sustancias tales como, sin limitaciones, agentes limpiadores, agentes de acondicionamiento del cabello, agentes de acondicionamiento de la piel, agentes de estilización del cabello, agentes anticaspa, promotores del crecimiento del cabello, perfumes, compuestos de protección contra el sol y/o filtros solares, pigmentos, hidratantes, formadores de película, colorantes para el cabello, agentes de maquillaje, detergentes, productos farmacéuticos, agentes espesantes, emulsionantes, humectantes, emolientes, agentes antisépticos, compuestos activos desodorantes, vehículos dermatológicamente aceptables y agentes tensioactivos.

Las composiciones de la presente invención contienen por regla general al menos un ingrediente adicional. Las composiciones de la presente invención pueden contener también una pluralidad de ingredientes adicionales.

En una realización preferida, donde la composición debe estar en contacto con tejido queratínico humano, los ingredientes adicionales deberían ser adecuados para aplicación a tejido queratínico, es decir, cuando se incorporan en la composición, los mismos son adecuados para uso en contacto con tejido queratínico humano (cabello, uñas, piel, labios) sin toxicidad excesiva, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica, y análogos dentro del alcance de un criterio médico sano. El CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, 9ª edición (2002) describe una gran diversidad de ingredientes cosméticos y farmacéuticos no limitantes utilizados comúnmente en la industria de cuidado de la piel, que son adecuados para uso como ingredientes adicionales en las composiciones de la presente invención. Ejemplos no limitantes de estas clases de ingredientes adicionales incluyen: abrasivos, absorbentes, componentes estéticos tales como fragancias, pigmentos, tintes/colorantes, aceites esenciales, agentes de sensación de la piel, astringentes, etc. (*v.g.*, aceite de clavo, mentol, alcanfor, aceite de eucalipto, eugenol, lactato de mentilo, destilado de olmo escocés), agentes anti-acné, agentes antiapelmazantes, agentes antiespumantes, agentes antimicrobianos (*v.g.*, butilcarbamato de yodopropilo), antioxidantes, aglomerantes, aditivos biológicos, agentes tampón, agentes de aumento de volumen, agentes quelantes, aditivos químicos, colorantes, astringentes cosméticos, biocidas cosméticos, desnaturalizantes, astringentes farmacéuticos, analgésicos externos, formadores de película o materiales, *v.g.*, polímeros, para favorecer las propiedades de formación de película y la afinidad de la composición (*v.g.*, copolímero

de eicoseno y vinil-pirrolidona), agentes opacificantes, ajustadores del pH, propelentes, agentes reductores, secuestrantes, agentes de blanqueo y aclaramiento de la piel (*v.g.*, hidroquinona, ácido kójico, ácido ascórbico, ascorbil-fosfato de magnesio, ascorbil-glucosamina), agentes acondicionadores de la piel (*v.g.*, humectantes, con inclusión de diversos y oclusivos), agentes suavizantes y/o de curación de la piel (*v.g.* pantenol y derivados (*v.g.*, etilpantenol), aloe vera, ácido pantoténico y sus derivados, alantoína, bisabolol, y glicirricinato dipotásico), agentes de tratamiento de la piel, espesantes, y vitaminas y derivados de las mismas. Ingredientes activos adicionales para cuidado de la piel y cuidado del cabello que son particularmente útiles en combinación con la mixtura tri/tetrapéptido pueden encontrarse en la literatura comercial de SEDERMA y en la página de internet www.sederma.fr. (incorporada en esta memoria en su totalidad).

Sin embargo, en cualquier realización de la presente invención, los ingredientes adicionales útiles en esta invención pueden clasificarse por el beneficio que proporcionan o por su modo de acción supuesto. No obstante, debe entenderse que los ingredientes adicionales útiles en esta invención pueden proporcionar en algunos casos más de un beneficio u operar por más de un modo de acción. Por consiguiente, las clasificaciones de esta memoria se hacen por razones de conveniencia y no debe interpretarse que limiten los ingredientes adicionales a dicha aplicación o aplicaciones particulares enumeradas.

Farnesol

Las composiciones tópicas de la presente invención pueden contener una cantidad segura y eficaz de farnesol. El farnesol es una sustancia existente naturalmente que se cree actúa como precursor y/o compuesto intermedio en la biosíntesis de escualeno y esteroles, especialmente colesterol. El farnesol está implicado también en la modificación y regulación de las proteínas (*v.g.*, farnesilación de proteínas), y existe un receptor nuclear de la célula que es sensible a farnesol.

Químicamente, el farnesol es [2E,6E]-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrien-1-ol y, como se utiliza en esta memoria, "farnesol" incluye isómeros y tautómeros del mismo. El farnesol está disponible comercialmente, *v.g.*, bajo los nombres farnesol (una mixtura de isómeros de Dragoco, 10 Gordon Drive, Totowa, N.J.) y farnesol trans-trans (Sigma Chemical Company, P.O. Box 14.508, St. Louis, Mo.).

Cuando está presente en las composiciones de la presente invención, la composición contiene con preferencia desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 50%, referido a peso de la composición, de modo más preferible desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20%, de modo aún más preferible desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, más preferiblemente aún desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, de modo todavía más preferible desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, y de modo más preferible todavía desde aproximadamente 1% a aproximadamente 5% de farnesol.

Fitantriol

Las composiciones tópicas de la presente invención pueden contener una cantidad segura y eficaz de fitantriol. Fitantriol es el nombre común para el producto químico conocido como 3,7,11,15-tetrametilhexadecano-1,2,3-triol. El fitantriol está disponible comercialmente de BASF (1609 Biddle Avenue, Wyandotte, Mich.). Por ejemplo, el fitantriol es útil como agente de reparación de las arañas vasculares/erupciones rojas, agente de reparación de los ojos con círculos oscuros/hinchados, agente de reparación del amarilleo, agente de reparación de la caída, agente anti-picor, agente espesante de la piel, agente reductor de poros, agente reductor del brillo aceitoso, agente de reparación de la hiperpigmentación post-inflamatoria, agente de tratamiento de las heridas, agente anti-celulitis, y regulador de la textura de la piel, con inclusión de arrugas y estrías finas.

En las composiciones de la presente invención, el fitantriol está incluido con preferencia en una cantidad desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 50% referido a peso de la composición, de modo más preferible desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20%, de modo aún más preferible desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, de modo aún más preferible desde aproximadamente 0,2% a aproximadamente 10%, de modo todavía más preferible desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, y de modo todavía más preferible desde aproximadamente 1% a aproximadamente 5%.

Agentes activos de descamación

Puede añadirse una cantidad segura y eficaz de un agente activo de descamación a las composiciones de la presente invención, de modo más preferible desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, de modo aún más preferible desde aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5%, y asimismo de modo preferible desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 4%, referido a peso de la composición. Los agentes activos de descamación aumentan los beneficios de aspecto de la piel de la presente invención. Por ejemplo, los agentes activos de descamación tienden a mejorar la textura (*v.g.*, lisura) de la piel. Un sistema de descamación que es adecuado para uso en esta invención contiene compuestos de sulfhidrilo y agentes tensioactivos de ion dipolar, y se describe en la Patente EE.UU. No. 5.681.852, otorgada a Bissett, que se incorpora en esta memoria por referencia. Otro sistema de descamación que es adecuado para uso en esta invención contiene ácido salicílico y agentes tensioactivos de ion dipolar y se describe en la Patente EE.UU. No. 5.652.228 otorgada a Bissett, que se incorpora en esta memoria por

referencia. Los agentes tensioactivos de ion dipolar tales como se describen en estas solicitudes son útiles también como agentes de descamación en esta memoria, siendo particularmente preferida la cetil-betaína.

Enzimas, inhibidores de enzimas y activadores de enzimas (coenzimas).

Las composiciones de la presente invención pueden contener una cantidad segura y eficaz de una o más enzimas, inhibidores de enzimas o activadores de enzimas (coenzimas). Ejemplos de enzimas son lipasas, proteasas, catalasas, superóxido-dismutasas, amilasas, glucuronidasas, peroxidasas, en particular glutatión-peroxidasa o lactoperoxidasa, ceramidasas, y hialuronidasas. Todas estas enzimas pueden obtenerse por extracción o por procesos biotecnológicos de fermentación. Ejemplos de inhibidores de enzimas incluyen inhibidores de tripsina, el Inhibidor Bowman Birk, inhibidores de quimotripsina, extractos de plantas con o sin taninos, flavonoides y quercetina, que inhiben la actividad enzimática. Pueden encontrarse preparaciones enzimáticas, por ejemplo, en el producto denominado VENUCEANE propuesto por SEDERMA, Francia (WO 02/066668 de 28 de agosto de 2002). Activadores de enzimas y coenzimas incluyen Coenzima A, Coenzima Q10 (ubiquinona), glicirrizidina, berberina, y crisina.

Extractos Botánicos y Extractos Marinos

Las composiciones de la presente invención pueden contener una cantidad segura y eficaz de uno o más extractos obtenidos de fuentes vegetales o marinas. Estos extractos pueden obtenerse por procesos estándar de extracción, y utilizarse en forma de polvo, pasta, bálsamo, aceite, o líquido (es decir, solución), preferentemente como extractos hidroglicólicos de plantas terrestres o plantas marinas, tales como plantas marinas, algas, y microalgas. Estos extractos botánicos y marinos poseen diversas propiedades bien conocidas en el uso cosmético y pueden combinarse ventajosamente con la combinación tri/tetrapéptido objeto de esta patente: relajantes y anti-inflamatorios, inhibidores de enzimas, hidratantes, anti-arrugas, reemplazadores de hormonas, antioxidantes, emolientes, seborreguladoras, anti-caída del cabello, promotores del crecimiento del cabello, anti-celulitis, de curación de la piel, blanqueantes de la piel, lipolíticos, bronceadores, anti-microbianos y análogos.

Agentes Activos Anti-Acné

Las composiciones de la presente invención pueden contener una cantidad segura y eficaz de uno o más agentes activos anti-acné. Ejemplos de agentes activos anti-acné útiles incluyen resorcinol, azufre, ácido salicílico, peróxido de benzoílo, eritromicina, cinc, etc. Ejemplos adicionales de agentes activos anti-acné adecuados se describen con mayor detalle en la Patente EE.UU. No. 5.607.980, otorgada a McAtee et al., en 4 de marzo de 1997. Son especialmente útiles combinaciones con el ingrediente anti-acné denominado "ac.net" ofrecido por SEDERMA y descrito en WO 03/028692 A2 de 10 de abril de 2003.

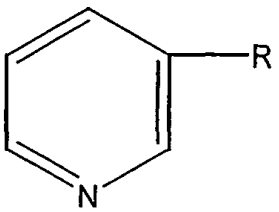
Agentes Activos Anti-Arrugas/Agentes Activos Anti-Atrofia

Las composiciones de la presente invención pueden contener adicionalmente una cantidad segura y eficaz de uno o más agentes activos anti-arrugas o agentes activos anti-atrofia. Agentes activos anti-arrugas/anti-atrofia ilustrativos adecuados para uso en las composiciones de la presente invención incluyen aminoácidos D y L que contienen azufre y sus derivados y sales, particularmente los N-Acetil-derivados, un ejemplo preferido de los cuales es N-Acetil-L-cisteína; tioles, *v.g.* etano-tiol; hidroxiácidos (*v.g.* alfa-hidroxiácidos tales como ácido láctico y ácido glicólico o beta-hidroxiácidos tales como ácido salicílico y derivados de ácido salicílico tales como el octanoil-derivado), ácido fítico, ácido lipoico, ácido lisofosfatídico, agentes de desprendimiento de piel (*v.g.*, fenol y análogos), compuestos de vitamina B_3 y retinoides que aumentan los beneficios de aspecto de los tejidos queratínicos de la presente invención, especialmente en la regulación de la condición de los tejidos queratínicos, *v.g.* la condición de la piel. Son especialmente útiles combinaciones con los agentes antiarrugas denominados Dermolectine y Sterocare ofrecidos por SEDERMA, el último de los cuales se describe en WO 99/18927 de 22 de abril de 1999.

a) Compuestos de Vitamina B_3

Las composiciones de la presente invención pueden contener una cantidad segura y eficaz de un compuesto de vitamina B_3. Los compuestos de vitamina B_3 son particularmente útiles para regular la condición de la piel como se describe en la Solicitud de Patente U.S. Ser. No. 08/834010, también en tramitación y presentada el 11 de abril de 1997 (correspondiente a la publicación internacional WO 97/39733 A1, publicada el 30 de octubre de 1997). Cuando los compuestos de vitamina B_3 están presentes en las composiciones de la presente invención, las composiciones contienen de modo preferible desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50%, de modo más preferible desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, de modo aún más preferible desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, y de modo todavía más preferible desde aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de modo todavía más preferible desde aproximadamente 2% a aproximadamente 5% referido a peso de la composición, del compuesto de vitamina B_3.

Como se utiliza en esta memoria, "compuesto de vitamina B_3" significa un compuesto que tiene la fórmula:



en donde R es $-CONH_2$ (es decir, niacinamida), -COOH (es decir, ácido nicotínico) o $-CH_2OH$ (es decir, alcohol nicotinílico); derivados de los mismos; y sales de cualquiera de los anteriores. Derivados ilustrativos de los compuestos de B_3 que anteceden incluyen ésteres de ácido nicotínico, con inclusión de ésteres de ácido nicotínico no-vasodilatadores (*v.g.*, nicotinato de tocoferilo), nicotinil-aminoácidos, nicotinil-alcoholésteres de ácidos carboxílicos, N-óxido de ácido nicotínico y N-óxido de niacinamida.

Ejemplos de compuestos de vitamina B_3 adecuados son bien conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente de diversas fuentes, *v.g.* Sigma Chemical Company (St. Louis, Mo.); ICN Biomedicals, Inc. (Irvin, Calif.) y Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wis.).

Los compuestos vitamínicos pueden incluirse como el material sustancialmente puro, o como un extracto obtenido por aislamiento físico y/o químico adecuado a partir de fuentes naturales (*v.g.*, plantas).

b) Retinoides

Las composiciones de la presente invención pueden contener también un retinoide. Como se utiliza en esta memoria, "retinoide" incluye todos los análogos naturales y/o sintéticos de Vitamina A o compuestos semejantes a retinol que poseen la actividad biológica de la Vitamina A en la piel así como los isómeros geométricos y estereoisómeros de estos compuestos. El retinoide es preferiblemente retinol, ésteres de retinol (*v.g.*, alquilésteres C_2-C_{22} de retinol, que incluyen palmitato de retinilo, acetato de retinilo, propionato de retinilo), retinal, y/o ácido retinoico (con inclusión de ácido todo-trans retinoico y/o ácido 13-cis-retinoico), más preferiblemente retinoides distintos de ácido retinoico. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente de diversas fuentes, *v.g.*, Sigma Chemical Company (St. Louis, Mo.), y Boehringer Mannheim (Indianápolis, Ind.). Otros retinoides que son útiles en esta invención se describen en la Patente EE.UU. No. 4.677.120, expedida el 30 de junio de 1987 a Parish et al.; la Patente EE.UU. No. 4.885.311, expedida el 5 de diciembre de 1989 a Parish et al.; la Patente EE.UU. No. 5,049,584, expedida el 17 de septiembre de 1991 a Purcell et al.; la Patente EE.UU. No. 5,124,356, expedida el 23 de junio de 1992 a Purcell et al.; y la Patente EE.UU. No. de Reexpedición 34,075, expedida Sep. 22, 1992 a Purcell et al. Otros retinoides adecuados son retinoato de tocoferilo [éster de tocoferol de ácido retinoico (trans- o cis-), adapaleno {ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico}, y tazaroteno (6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)-etinil]nicotinato de etilo). Retinoides preferidos son retinol, palmitato de retinilo, acetato de retinilo, propionato de retinilo, retinal y combinaciones de los mismos.

El retinoide puede incluirse como el material sustancialmente puro, o como un extracto obtenido por aislamiento físico y/o químico adecuado a partir de fuentes naturales (*v.g.*, plantas). El retinoide es con preferencia sustancialmente puro, de modo más preferible esencialmente puro.

Las composiciones de esta invención pueden contener una cantidad segura y eficaz del retinoide, de tal modo que la composición resultante sea segura y eficaz para regulación de la condición de los tejidos queratínicos, preferiblemente para regular las discontinuidades visibles y/o táctiles en la piel, más preferiblemente para regular los signos de envejecimiento de la piel, aún más preferiblemente para regular las discontinuidades visibles y/o táctiles en la textura de la piel asociadas con el envejecimiento de la piel. Las composiciones contienen preferiblemente desde o aproximadamente 0,005% a o aproximadamente 2%, de modo más preferible 0,01% a o aproximadamente 2% de retinoide. El retinol se utiliza con preferencia en una cantidad de o aproximadamente 0,01% a o aproximadamente 0,15%; los ésteres de retinol se utilizan con preferencia en una cantidad de o aproximadamente 0,01% a o aproximadamente 2% (*v.g.*, aproximadamente 1%); los ácidos retinoicos se utilizan preferiblemente en una cantidad de o aproximadamente 0,01% a o aproximadamente 0,25%; retinoato de tocoferilo, adapaleno, y tazaroteno se utilizan con preferencia en una cantidad de o aproximadamente 0,01% a o aproximadamente 2%.

Cuando las composiciones de la presente invención contienen a la vez un retinol y un compuesto de vitamina B_3, el retinoide se utiliza preferiblemente en las cantidades arriba indicadas, y el compuesto de vitamina B_3 se utiliza con preferencia en una cantidad de o aproximadamente 0,1% a o aproximadamente 10%, de modo más preferible desde o aproximadamente 2% a o aproximadamente 5%.

Hidroxiácidos

Las composiciones de la presente invención pueden contener una cantidad segura y eficaz de un hidroxiácido. Hidroxiácidos preferidos para uso en las composiciones de la presente invención incluyen ácido salicílico y derivados de ácido salicílico. Cuando está presente en las composiciones de la presente invención, el ácido salicílico se utiliza

preferiblemente en una cantidad desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50%, de modo más preferible desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, de modo aún más preferible desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, de modo todavía más preferible desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, y de modo todavía más preferible desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2%.

Péptidos

Péptidos adicionales, que incluyen pero sin carácter limitante di-, tri-, tetra-, penta- y hexapéptidos y derivados de los mismos, pueden incluirse en las composiciones de la presente invención en cantidades que son seguras y eficaces. Como se utiliza en esta memoria, "péptidos" se refiere tanto a los péptidos existentes naturalmente como a péptidos sintéticos. También son útiles en esta invención composiciones existentes naturalmente y disponibles comercialmente que contienen péptidos. Dipéptidos adecuados para uso en esta invención incluyen Carnosina (beta -Ala-His). Tripéptidos adecuados para uso en esta invención incluyen Arg-Lys-Arg e His-Gly-Gly. Tripéptidos preferidos y derivados de los mismos incluyen N-Palmitoil-Gly-Lys-His, que pueden adquirirse de Sederma, Francia); Péptido CK (Arg-Lys-Arg); Péptido CK+ (ac-Arg-Lys-Arg-NH_2); y un derivado de cobre de His-Gly-Gly vendido comercialmente como lamina por Sigma (St. Louis, Mo.). Tetrapéptidos adecuados para uso en esta invención incluyen péptido E, Arg-Ser-Arg-Lys (SEQ ID NO: 8). Otros péptidos adecuados para uso en esta invención incluyen, pero sin carácter limitante, Tyr-Arg, Val-Trp, Asn-Phe, Asp-Phe, N-Palmitoil-beta-Ala-His, N-Acetil-Tyr-Arg-hexadecilléster, y derivados de los mismos, Lys-Phe-Lys, N-Elaidoil-Lys-Phe-Lys y sus análogos de sustitución conservadora, N-Acetil-Arg-Lys-Arg-NH_2, y derivados de los mismos. Pentapéptidos y hexapéptidos adecuados para uso en esta invención incluyen, pero sin carácter limitante, N-Palmitoil-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser (SEQ ID NO: 5), N-Palmitoil-Tyr-Gly-Gly-Phe-X (SEQ ID NO: 9) siendo X Met, Leu o mixturas de los mismos, N-Palmitoil-Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly (SEQ ID NO: 10) y derivados de los mismos. Un derivado de dipéptido preferido es N-Acetil-Tyr-Arg-hexadecilléster (CALMOSENSINE® de SEDERMA, Francia). Tripéptidos preferidos y derivados de los mismos incluyen N-Palmitoil-Gly-Lys-His (Pal-GKH de SEDERMA, Francia), Péptido CK (Arg-Lys-Arg) y Lipospondina (N-Elaidoil-Lys-Phe-Lys) y sus análogos de sustitución conservadora, Péptido CK+ (N-Acetil-Arg-Lys-Arg-NH_2). Pentapéptidos adecuados para uso en esta invención incluyen también N-Palmitoil-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser (SEQ ID NO: 5), disponible como MATRIXIL® de SEDERMA, Francia. Pueden utilizarse también hexapéptidos tales como los descritos en la Solicitud de Patente Francesa No. FR 0305707, presentada el 12 de mayo de 2003, a nombre de SEDERMA.

Cuando se incluyen en las presentes composiciones, los péptidos adicionales se utilizan preferiblemente en cantidades desde aproximadamente $1x10^{-6}$ % a aproximadamente 10%, de modo más preferible desde aproximadamente $1x10^{-6}$ % a aproximadamente 0,1%, de modo aún más preferible desde aproximadamente $1x10^{-5}$ % a aproximadamente 0,01%, referido a peso de la composición. En ciertas realizaciones que incluyen el péptido Carnosina®, las composiciones contienen con preferencia desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, referido a peso de la composición, de tales péptidos. En otras realizaciones en las cuales se incluye la composición que contiene el péptido Biopeptide CL®, la composición resultante contiene con preferencia desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, referido a peso de la composición, de Biopeptide CL®.

Antioxidantes/Eliminadores de Radicales

Las composiciones de la presente invención pueden incluir una cantidad segura y eficaz de un antioxidante/eliminador de radicales o un agente oxidante/reductor. El antioxidante/eliminador de radicales o el agente oxidante/reductor es especialmente útil para proporcionar protección contra la radiación UV que puede causar exfoliación incrementada o cambios de textura en el stratum corneum y contra otros agentes ambientales que pueden causar deterioro de la piel. Estos compuestos pueden ser útiles también en aplicaciones de secado del cabello y otras aplicaciones cosméticas.

Una cantidad segura y eficaz de un antioxidante/eliminador de radicales o un agente oxidante/reductor puede añadirse a las composiciones de la presente invención, con preferencia desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, de modo más preferible desde aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de la composición.

Pueden utilizarse antioxidantes/eliminadores de radicales tales como ácido ascórbico (vitamina C) y sus sales, ascorbil-ésteres de ácidos grasos, derivados de ácido ascórbico (*v.g.,* ascorbil-fosfato de magnesio, ascorbil-fosfato de sodio, sorbato de ascorbilo), tocoferol (vitamina E), sorbato de tocoferol , acetato de tocoferol, otros ésteres de tocoferol, ácidos hidroxi-benzoicos butilados y sus sales, peróxidos con inclusión de peróxido de hidrógeno, perborato, tioglicolatos, sales persulfato, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8- tetrametilcroman-2-carboxílico (disponible en el comercio bajo el nombre comercial Troloxe), ácido gálico y sus alquil-ésteres, especialmente galato de propilo, ácido úrico y sus sales y alquil-ésteres, ácido sórbico y sus sales, ácido lipoico, aminas (*v.g.,* N,N-dietilhidroxilamina, aminoguanidina), compuestos de sulfhidrilo (*v.g.,* glutatión), ácido dihidroxi-fumárico y sus sales, pidolato de licina, pilolato de arginina, ácido nordihidroguayarético, bioflavonoides, curcumina, lisina, 1-metionina, prolina, superóxido-dismutasa, silimarina, extractos de té, extractos de piel/semilla de uva, melanina, y extractos de romero. Los antioxidantes/eliminadores de radicales preferidos se seleccionan de sorbato de tocoferol y otros ésteres de tocoferol, más preferiblemente sorbato de tocoferol. Por ejemplo, el uso de sorbato de tocoferol en composiciones tópicas y aplicables a la presente invención se describe en la Patente EE.UU. No. 4,847,071, expedida el 11 de julio de 1989 a Donald L. Bissett, Rodney D. Bush y Ranjit Chatterjee.

Formadores de Quelatos

Las composiciones de la presente invención pueden contener también una cantidad segura y eficaz de un formador de quelatos o agente quelante. Como se utiliza en esta memoria, "formador de quelatos" o "agente quelante" significa un agente activo capaz de eliminar un ion metálico de un sistema por formación de un complejo de tal modo que el ion metálico no puede participar fácilmente en o catalizar reacciones químicas. La inclusión de un agente quelante es especialmente útil para proporcionar protección contra la radiación UV que puede contribuir a exfoliación o cambios de la textura de la piel excesivos y contra otros agentes ambientales que pueden causar deterioro de la piel. Ejemplos de agentes quelantes incluyen EDTA, NTA, deferoxamina, ácidos hidroxámicos y sus sales, ácido fítico, fitato, ácido glucónico y sus sales, transferrina y lactoferrina.

Una cantidad segura y eficaz de un agente quelante puede añadirse a las composiciones de la presente invención, con preferencia desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, de modo más preferible desde aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de la composición. Formadores de quelatos ilustrativos que son útiles en esta invención se describen en la Patente EE.UU. No. 5.487.884, expedida el 30 de enero de 1996 a Bissett et al.; Publicación Internacional No. 91/16035, Bush et al., publicada el 31 de octubre de 1995; y la Publicación Internacional No. 91/16034, Bush et al., publicada el 31 de octubre de , 1995. Formadores de quelatos preferidos útiles en composiciones de la presente invención son deferoxamina, ácidos hidroxámicos, ácido glucónico, ácido fítico, y derivados de los mismos.

Flavonoides

Las composiciones de la presente invención pueden contener opcionalmente un compuesto flavonoide. Los flavonoides se describen extensamente en las Patentes EE.UU. Núms. 5.686.082 y 5.686.367, las dos cuales se incorporan en esta memoria por referencia. Los flavonoides adecuados para uso en la presente invención son flavanonas seleccionadas de flavanonas insustituidas, flavanonas monosustituidas, y mixturas de las mismas; calconas seleccionadas de calconas insustituidas, calconas mono-sustituidas, calconas di-sustituidas, calconas tri-sustituidas, y mixturas de las mismas; flavonas seleccionadas de flavonas insustituidas, flavonas monosustituidas, flavonas di-sustituidas, y mixturas de las mismas; una o más isoflavonas, cumarinas seleccionadas de cumarinas insustituidas, cumarinas mono-sustituidas, cumarinas di-sustituidas, y mixturas de las mismas; cromonas seleccionadas de cromonas insustituidas, cromonas mono-sustituidas, cromonas di-sustituidas, y mixturas de las mismas; uno o más dicumaroles; una o más cromanonas; uno o más cromanoles; isómeros (*v.g.*, isómeros cis/trans) de los mismos; y mixturas de los mismos. Por el término "sustituido" como se utiliza en esta memoria, se entienden flavonoides en los cuales uno o más átomos de hidrógeno del flavonoide ha sido reemplazado independientemente con hidroxilo, alquilo C_1-C_8, alcoxilo C_1-C_4, O-glicosido, y análogos o una mixtura de estos sustituyentes.

Ejemplos de flavonoides adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, flavanona insustituida, mono-hidroxiflavanonas (*v.g.*, 2'-hidroxiflavanona, 6-hidroxiflavanona, 7-hidroxiflavanona, etc.), mono-alcoxiflavanonas (*v.g.,* 5-metoxiflavanona, 6-metoxiflavanona, 7-metoxiflavanona, 4'-metoxiflavanona, etc.), calcona insustituida (especialmente trans-calcona insustituida), mono-hidroxicalconas (*v.g.,* 2'-hidroxicalcona, 4'-hidroxicalcona, etc.), dihidroxicalconas (*v.g.,* 2',4-dihidroxicalcona, 2',4'-dihidroxicalcona, 2,2'-dihidroxicalcona, 2',3-dihidroxicalcona, 2',5'-dihidroxicalcona, etc.), y tri-hidroxicalconas (*v.g.,* 2',3',4'-trihidroxicalcona, 4,2',4'- trihidroxicalcona, 2,2',4'-trihidroxicalcona, etc.), flavona insustituida, 7,2'-dihidroxi-flavona, 3',4'-dihidroxi-naftoflavona, 4'-hidroxi-flavona, 5,6-benzoflavona, y 7,8-benzoflavona, isoflavona insustituida , daidzeína (7,4'-dihidroxi-isoflavona), 5,7-dihidroxi-4'-metoxiisoflavona, isoflavonas de soja (una mixtura extraída de soja), cumarina insustituida, 4-hidroxi-cumarina, 7-hidroxi-cumarina, 6-hidroxi-4-metil-cumarina, cromona insustituida, 3-formil-cromona, 3-formil-6-isopropil-cromona, dicumarol insustituido, cromanona insustituida, cromanol insustituido, y mixturas de los mismos.

Preferidas para uso en esta invención son flavanona insustituida, metoxiflavanonas, calcona insustituida, 2',4-dihidroxi-calcona, y mixturas de las mismas. Son más preferidas flavanona insustituida, calcona insustituida (especialmente el isómero trans), y mixturas de las mismas.

Pueden ser materiales sintéticos u obtenidos como extractos de fuentes naturales (*v.g.*, plantas). El material de fuente natural puede estar también derivatizado ulteriormente (*v.g.*, un derivado éster o éter preparado después de extracción de una fuente natural). Los compuestos flavonoides utilizados en esta invención están disponibles comercialmente de diversas fuentes, *v.g.* Indofine Chemical Company, Inc. (Somerville, N.J.), Steraloids, Inc. (Wilton, N.H.), y Aldrich Chemical Company, Inc. (Milwaukee, Wis.). Pueden utilizarse también mixturas de los compuestos flavonoides anteriores.

Los compuestos flavonoides descritos en esta memoria están presentes preferiblemente en la presente invención en concentraciones que van desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20%, de modo más preferible desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, y de modo todavía más preferible desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%.

Agentes Anti-Inflamatorios

Puede añadirse una cantidad segura y eficaz de un agente anti-inflamatorio a las composiciones de la presente invención, con preferencia desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, de modo más preferible desde

aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, de la composición. El agente anti-inflamatorio aumenta los beneficios de aspecto de la piel de la presente invención, *v.g.*, tales agentes contribuyen a un tono o color de la piel más uniforme y aceptable. La cantidad exacta de agente anti-inflamatorio a utilizar en las composiciones dependerá del agente antiinflamatorio particular utilizado, dado que tales agentes varían ampliamente en potencia.

Pueden utilizarse agentes anti-inflamatorios esteroidales, que incluyen, pero sin carácter limitante, corticosteroides tales como hidrocortisona, hidroxiltriamcinolona, alfa-metil-dexametasona, fosfato de dexametasona, dipropionato de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluadrenolona, fluclorolona-acetónido, fluorocortisona, pivalato de flumetasona, fluosinolona-acetónido, fluocinonida, butilésteres de flucortina, fluocortolona, fluprednideno acetato de (fluprednilideno) , fluradrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, triamcinolona-acetónido, cortisona, cortodoxona, flucetónido, fluorocortisona, diacetato de difluorosona, fluradrenolona, fluorocortisona, diacetato de diflurosona, fluradrenolona-acetónido, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y el resto de sus ésteres, cloroprednisona, acetato de cloroprednisona, clocortelona, clescinolona, diclorisona, diflurprednato, fluclorónido, flunisolida, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, triamcinolona, y mixturas de los mismos. El anti-inflamatorio esteroidal preferido para uso es hidrocortisona.

Una segunda clase de agentes anti-inflamatorios que es útil en las composiciones incluye los agentes antiinflamatorios no esteroidales. La diversidad de compuestos abarcados por este grupo es bien conocida por los expertos en la técnica. Para una exposición detallada de la estructura química, síntesis, efectos secundarios, etc. de los agentes anti-inflamatorios no esteroidales, puede hacerse referencia a textos estándar, que incluyen Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton, (1985), y Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, 1, R. A. Scherrer, et al., Academic Press, Nueva York (1974).

Agentes anti-inflamatorios no esteroidales específicos útiles en las composiciones de la invención incluyen, pero sin carácter limitante:

1) los oxicams, tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam, y CP-14304;

2) los salicilatos, tales como aspirina, disalcid, benorilato, trilisato, safaprín, solprín, diflunisal, y fendosal;

3) los derivados de ácido acético, tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetín, isoxepac, furofenaco, tiopinac, zidometacina, acematacina, fentiazac, zomepirac, clindanac, oxepinac, felbinac, y ketorolac;

4) los fenamatos, tales como los ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico, y tolfenámico;

5) los derivados de ácido propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, y tiaprofeno; y

6) los pirazoles, tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona, y trimetazona.

Pueden emplearse también mixturas de estos agentes anti-inflamatorios no esteroidales, así como las sales y ésteres dermatológicamente aceptables de estos agentes. Por ejemplo, etofenamato, un derivado de ácido flufenámico, es particularmente útil para aplicación tópica. De los agentes anti-inflamatorios no esteroidales, se prefieren ibuprofeno, naproxeno, ácido flufenámico, etofenamato, aspirina, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, piroxicam y felbinac; son más preferidos ibuprofeno, naproxeno, quetoprofeno, etofenamato, aspirina y ácido flufenámico.

Por último, los denominados agentes anti-inflamatorios "naturales" son útiles en los métodos de la presente invención. Tales agentes pueden obtenerse convenientemente como un extracto por aislamiento físico y/o químico adecuado a partir de fuentes naturales (*v.g.*, plantas, hongos, sub-productos de microorganismos) o pueden prepararse por síntesis. Por ejemplo, pueden utilizarse cera candelilla, bisabolol (*v.g.*, alfa-bisabolol), aloe vera, esteroles de plantas (*v.g.*, fitosterol), Manjistha (extraído de plantas del género Rubia, particularmente Rubia cordifolia), y Guggal (extraído de plantas del género Commiphora, particularmente Commiphora mukul), extracto de cola, manzanilla, extracto de trébol rojo, extracto de Piper metysticum (Kava Kava de SEDERMA, descrito en FR 2771002 de 31 de marzo de 2000 y WO 99/25369), extracto de Bacopa monieri (Bacocalmina de SEDERMA, descrito en WO 99/40897 de 19 de agosto de 1999) y extracto de látigo de mar.

Agentes anti-inflamatorios adicionales útiles en esta invención incluyen compuestos de la familia del Regaliz (el género/especie vegetal Glycyrrhiza glabra), con inclusión de ácido glicirrético, ácido glicirrícico, y derivados de los mismos (*v.g.*, sales y ésteres). Sales adecuadas de los compuestos que anteceden incluyen sales metálicas y sales de amonio. Ésteres adecuados incluyen ésteres C_2-C_{24} saturados o insaturados de los ácidos, preferiblemente C_{10}-C_{24}, y más preferiblemente C_{16}-C_{24}. Ejemplos específicos de los anteriores son extracto de regaliz soluble en aceite, los ácidos glicirrícicos y glicirréticos propiamente dichos, glicirricinato monoamónico, glicirricinato monopotásico,

glicirricinato dipotásico, ácido 1-beta-glicirrético, glicirretinato de estearilo, y ácido 3-estearíloxi-glicirretínico, y 3-succiniloxi-beta-glicirretinato disódico. Se prefiere el glicirretinato de estearilo.

Agentes Anti-Celulitis

Las composiciones de la presente invención pueden contener también una cantidad segura y eficaz de un agente anti-celulitis. Agentes adecuados pueden incluir, pero sin carácter limitante, compuestos de xantina (*v.g.*, cafeína, teofilina, teobromina, y aminofilina). Son especialmente útiles combinaciones con los agentes adelgazantes/anti-celulitis denominados Vexel (FR 2 654 619 de 31 de enero 1992), Coaxel (FR 2 694 195 de 30 de julio 1992), Ciclo-lipase (FR 2 733 149 de 21 de abril 1995), Pleurimincil y Lipocare (WO 98/43607 de 8 de octubre 1998) y Unislim (FR 0306063 de 20 de mayo 2003), ofrecidos todos ellos por SEDERMA.

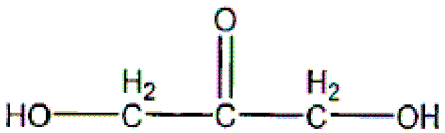
Anestésicos Tópicos

Las composiciones de la presente invención pueden contener también una cantidad segura y eficaz de un anestésico tópico. Ejemplos de fármacos anestésicos tópicos incluyen benzocaína, lidocaína, bupivacaína, clorprocaína, dibucaína, etidocaína, mepivacaína, tetracaína, diclonina, hexilcaína, procaína, cocaína, quetamina, pramoxina, fenol, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Agentes Activos Bronceadores

Las composiciones de la presente invención pueden contener un agente activo bronceador. Cuando está presente, es preferible que las composiciones contengan desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, de modo más preferible desde aproximadamente 2% a aproximadamente 7%, y de modo todavía más preferible desde aproximadamente 3% a aproximadamente 6%, referido a peso de la composición, de dihidroxiacetona como agente bronceador artificial.

La dihidroxiacetona, que se conoce también como DHA o 1,3-dihidroxi-2-propanona, es un polvo cristalino blanco a blanquecino. Este material puede representarse por la fórmula química $C_3H_6O_3$ y la estructura química siguiente:



El compuesto puede existir como una mixtura de monómeros y dímeros, predominando los dímeros en el estado sólido cristalino. Por calentamiento o fusión, los dímeros se descomponen para dar los monómeros. Esta conversión de la forma dímera a la forma monómera ocurre también en solución acuosa. Se sabe también que la dihidroxiacetona es más estable a valores de pH ácidos. Véase The Merck Index, 10ª Edición, entrada 3167, p. 463 (1983), y "Dihidroxiacetone for Cosmetics", E. Merck Technical Bulletin, 03-304 110, 319897, 180588. Son especialmente útiles combinaciones con los agentes bronceadores denominados Tyr-ol y Tyr-exel ofrecidos por SEDERMA y vendidos en Fr 2702766 de 15 de marzo de 1993 y WO 03/017966 A2 de 6 de marzo de 2003 respectivamente.

Agentes de Aclaramiento de la Piel

Las composiciones de la presente invención pueden contener un agente de aclaramiento de la piel. Cuando se utiliza, las composiciones contienen con preferencia desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 6%, de modo más preferible desde aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5%, también de modo preferible desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2%, referido a peso de la composición, de un agente de aclaramiento de la piel. Agentes de aclaramiento de la piel adecuados incluyen los conocidos en la técnica, con inclusión de ácido kójico, arbutina, ácido ascórbico y derivados del mismo (*v.g.*, ascorbil-fosfato de magnesio o ascorbil-fosfato de sodio), y extractos (*v.g.*, extracto de mora, extracto de placenta). Agentes de aclaramiento de la piel adecuados para uso en esta invención incluyen también los descritos en la publicación PCT No. 95/34280, a nombre de Hillebrand, correspondiente a la Solicitud PCT No. U.S. Ser. No. 95/07432, presentada el 12 de junio de 1995; y la solicitud U.S. Ser. No. 08/390152, también en tramitación, presentada a nombre de Kvalnes, Mitchell A. DeLong, Barton J. Bradbury, Curtis B. Motley, y John D. Carter, correspondiente a la Publicación PCT Ser. No. 95/23780, publicada el 9/8/95. Son especialmente útiles combinaciones con los agentes de aclaramiento de la piel denominados Melaclear, Etiolina, Melaslow y Lumiskin ofrecidos por SEDERMA y descritos respectivamente en FR 2 732 215 de 28 de marzo 1995, WO 98/05299 de 2 de agosto 1996, WO 02/15871 de 28 de febrero 2002 y PCT/FR 03/02400 de 30 de agosto 2002.

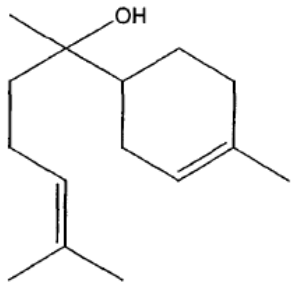
Agentes Activos Relajantes de la Piel y de Curación de la Piel

Las composiciones de la presente invención pueden comprender un agente activo relajante de la piel o de curación de la piel. Agentes activos relajantes de la piel o de curación de la piel adecuados para uso en esta invención incluyen derivados de ácido pantenoico (con inclusión de pantenol, dexpantenol, etil-pantenol), aloe vera, alantoína, bisabolol, y glicirricinato dipotásico. Una cantidad segura y eficaz de un agente activo relajante de la piel o de curación de la piel puede añadirse a la presente composición, con preferencia desde aproximadamente 0,1% a aproximada-

mente 30%, de modo más preferible desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20%, de modo todavía más preferible desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, referido a peso de la composición formada. Son especialmente útiles combinaciones con los agentes relajantes de la piel y agentes de curación de la piel denominados Calmosensine y Bacocalmina, ofrecidos por SEDERMA y descritos en WO 98/07744 de 26 de febrero de 1998 y WO 99/40897 de 19 de agosto de 1999 respectivamente.

Bisabolol

Las composiciones tópicas de la presente invención pueden contener también una cantidad segura y eficaz de bisabolol. El bisabolol es un alcohol terpénico monocíclico insaturado existente naturalmente que tiene la estructura siguiente:



El mismo es el componente activo primario del extracto/aceite esencial de manzanilla. El bisabolol puede ser de origen sintético (d,l-alfa-isómero o (+/-)-alfa-isómero) o natural ((-)-alfa-isómero) y puede utilizarse como compuestos esencialmente puros o mixturas de compuestos (*v.g.*, extractos de fuentes naturales tales como manzanilla). La forma alfa de bisabolol (α-bisabolol) se utiliza en una diversidad de productos cosméticos como agente acondicionador o relajante de la piel. Como se utiliza en esta memoria, el término "bisabolol" incluye extracto o aceite esencial de manzanilla y cualesquiera isómeros y tautómeros del mismo. Compuestos adecuados de bisabolol están disponibles comercialmente como un material natural de Dragoco (Totowa, N.J.) bajo el nombre de producto alfa-bisabolol natural y como material sintético de Fluka (Milwaukee, Wis.) bajo el nombre de producto alfa-bisabolol.

En las composiciones de la presente invención, la composición contiene con preferencia desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 50%, referido a peso de la composición, de modo más preferible desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20%, de modo aún más preferible desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 15%, y de modo todavía más preferible desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de bisabolol, de modo más preferible aún desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%.

Agentes Activos Antimicrobianos y Antifúngicos

Las composiciones de la presente invención pueden contener un agente activo antimicrobiano o antifúngico. Tales agentes activos son capaces de destruir los microbios, impedir el desarrollo de microbios o impedir la acción patógena de los microbios. Una cantidad segura y eficaz de un agente antimicrobiano o antifúngico puede añadirse a las presentes composiciones, con preferencia desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, de modo más preferible desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, y de modo todavía más preferible desde aproximadamente 0,05% a aproximadamente 2%. Son especialmente útiles combinaciones dentro del intervalo de ingredientes denominado OSMOCIDE ofrecido por SEDERMA y descrito en WO 97/05856 de 20 de febrero de 1997.

Ejemplos de agentes activos antimicrobianos y antifúngicos incluyen fármacos de β-lactama, fármacos de quinolona, ciprofloxacino, norfloxacino, tetraciclina, eritromicina, amikacina, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil-éter, 3,4,4'-triclorobanilida, fenoxietanol, fenoxi-propanol, fenoxiisopropanol, doxiciclina, capreomicina, clorhexidina, clortetraciclina, oxitetraciclina, clindamicina, etambutol, isetionato de hexamidina, metronidazol, pentamidina, gentamicina, kanamicina, lineomicina, metaciclina, metenamina, minociclina, neomicina, netilmicina, paromomicina, estreptomicina, tobramicina, miconazol, hidrocloruro de tetraciclina, eritromicina, zinc-eritromicina, estolato de eritromicina, estearato de eritromicina, sulfato de amikacina, hidrocloruro de doxiciclina, sulfato de capreomicina, gluconato de clorhexidina, hidrocloruro de clorhexidina, hidrocloruro de clorotetraciclina, hidrocloruro de oxitetraciclina, hidrocloruro de clindamicina, hidrocloruro de etambutol, hidrocloruro de metronidazol, hidrocloruro de pentamidina, sulfato de gentamicina, sulfato de kanamicina, hidrocloruro de lineomicina, hidrocloruro de metaciclina, hipurato de metenamina, mandelato de metenamina, hidrocloruro de minociclina, sulfato de neomicina, sulfato de netilmicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomicina, sulfato de tobramicina, hidrocloruro de miconazol, ketaconazol, hidrocloruro de amantadina, sulfato de amantadina, octopirox, paraclorometa-xilenol, nistatina, tolnaftato, zinc-piritiona y clotrimazol.

Ejemplos preferidos de agentes activos útiles en esta invención incluyen los seleccionados de ácido salicílico, peróxido de benzoílo, ácido 3-hidroxi-benzoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido 4-hidroxi-benzoico, ácido acetilsalicílico, ácido 2-hidroxibutanoico, ácido 2-hidroxipentanoico, ácido 2-hidroxihexanoico, ácido cis-retinoico, ácido trans-retinoico, retinol, ácido fítico, N-acetil-L-cisteína, ácido lipoico, ácido azelaico, ácido araquidónico,

retinoico, retinol, ácido fítico, N-acetil-L-cisteína, ácido lipoico, ácido azelaico, ácido araquidónico, peróxido de benzoílo, tetraciclina, ibuprofeno, naproxeno, hidrocortisona, acetaminofeno, resorcinol, fenoxietanol, fenoxipropanol, fenoxiisopropanol, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil-éter, 3,4,4'-triclorocarbanilida, octopirox, hidrocloruro de lidocaína, clotrimazol, miconazol, ketoconazol, sulfato de neocicina, y mixturas de los mismos.

Agentes Activos de Protección Contra el Sol

La exposición a luz ultravioleta puede dar como resultado exfoliación excesiva y cambios de textura del stratum corneum. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención pueden contener opcionalmente un agente activo de exposición contra el sol. Como se utiliza en esta memoria, "agente activo de protección contra el sol" incluye tanto agentes de protección contra el sol como filtros solares físicos. Los agentes activos de protección contra el sol adecuados pueden ser orgánicos o inorgánicos.

Los agentes inorgánicos de protección contra el sol útiles en esta invención incluyen los óxidos metálicos siguientes: dióxido de titanio que tiene un tamaño medio de partícula primaria que oscila desde aproximadamente 15 nm a aproximadamente 100 nm, óxido de cinc que tiene un tamaño medio de partícula primaria que oscila desde aproximadamente 15 nm a aproximadamente 150 nm, óxido de circonio que tiene un tamaño medio de partícula primaria que oscila desde aproximadamente 15 nm a aproximadamente 150 nm, óxido de hierro que tiene un tamaño medio de partícula primaria que oscila desde aproximadamente 15 nm a aproximadamente 500 nm, y mixturas de los mismos. Cuando se utilizan en esta invención, los agentes inorgánicos de protección contra el sol están presentes en una cantidad que va desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, con preferencia desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, de modo más preferible desde aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, referido a peso de la composición.

Una gran diversidad de agentes activos orgánicos de protección contra el sol convencionales son adecuados para uso en esta invención. Sagarin, et al., en el Capítulo VIII, páginas 189 y siguientes, de Cosmetics Science y Technology (1972), describe numerosos agentes activos adecuados. Agentes activos específicos adecuados de protección contra el sol incluyen, por ejemplo: ácido p-aminobenzoico, sus sales y sus derivados (ésteres etílicos, isobutílicos y glicerílicos; ácido p-dimetilaminobenzoico); antranilatos (es decir, o-amino-benzoatos; ésteres metílicos, mentílicos, fenílicos, bencílicos, feniletílicos, linalílicos, terpinílicos, y ciclohexenílicos); salicilatos (ésteres amílicos, fenílicos, octílicos, bencílicos, mentílicos, glicerílicos, y di-propilenoglicólicos); derivados de ácido cinámico (mentil- y bencil-ésteres, α-fenil-cinamonitrilo; piruvato de butil-cinamoílo); derivados de ácido dihidroxicinámico (umbeliferona, metil-umbeliferona, metil-aceto-umbeliferona); derivados de ácido trihidroxicinámico (esculetina, metilesculetina, dafnetina, y los glucosidos, esculina y dafnina); hidrocarburos (difenilbutadieno, estilbeno); dibenzalacetona y benzalacetofenona; naftolsulfonatos (sales de sodio de los ácidos 2-naftol-3,6-disulfónico y 2-naftol-6,8-disulfónico); ácido dihidroxinaftoico y sus sales; disulfonatos de o- y p-hidroxibifenilo; derivados de cumarina (7-hidroxi, 7-metil, 3-fenil); diazoles (2-acetil-3-bromoindazol, fenil-benzoxazol, metil-naftoxazol, diversos aril-benzotiazoles); sales de quinina (bisulfato, sulfato, cloruro, oleato, y tanato); derivados de quinolina (sales de 8-hidroxiquinolina, 2-fenilquinolina); benzofenonas hidroxi- o metoxi-sustituidas; ácidos úrico y violúrico; ácido tánico y sus derivados (*v.g.,* hexaetiléter); (butil-carbotol) (6-propil-piperonil)éter; hidroquinona; benzofenonas (oxibenceno, sulisobenzona, dioxibenzona, benzo-resorcinol, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, octabenzona; 4-isopropildibenzoilmetano; butil-metoxidibenzoilmetano; etocrileno; octocrileno; [3-(4'-metilbencilideno bornan-2-ona), ácido tereftalilideno-dicanfosulfónico y 4-isopropil-di-benzoilmetano.

De éstos, se prefieren 2-etilhexil-p-metoxicinnamate (disponible comercialmente como PARSOL MCX), 4,4'-t-butil-metoxi-dibenzoil-metano (disponible comercialmente como PARSOL 1789), 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, ácido octildimetil-p-aminobenzoico, trioleato de digaloílo, 2,2-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, 4-(bis(hidroxipropil)aminobenzoato de etilo, 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo, salicilato de 2-etilhexilo, p-aminobenzoato de glicerilo, salicilato de 3,3,5-tri-metilciclohexilo, antranilato de metilo, ácido p-dimetilaminobenzoico o aminobenzoato, p-dimetil-aminobenzoato de 2-etilhexilo, ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, ácido 2-(p-dimetilaminofenil)-5-sulfónicobenzoxazoico, octocrileno y mixturas de estos compuestos.

Se prefieren también las composiciones y combinaciones descritas y reivindicadas en la Patente U.S. No. 6.190.645 concedida a SaNogueira et al. y en particular, los agentes de protección contra el sol descritos en la columna 3, líneas 4-23, en combinación con una sal cuaternaria catiónica de cinamido-alquil-amina tal como cloruro de cinamidopropil-trimetil-amonio vendida bajo la marca comercial INCROQUAT-UV-283 fabricada por Croda, Inc., 7-Century Road, Parsippany, New Jersey. Estas porciones de la patente 6.190.645 se incorporan en esta memoria por referencia. Agentes activos orgánicos de protección contra el sol más preferidos útiles en las composiciones que se utilizan en la presente invención son 2-etilhexil-p-metoxicinnamato, butilmetoxidibenzoil-metano, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, ácido octildimetil-p-aminobenzoico, octocrileno y mixturas de los mismos.

Asimismo son particularmente útiles en las composiciones agentes activos de protección contra el sol tales como los descritos en la Patente EE.UU. No. 4.937.370 expedida a Sabatelli en 26 de junio de 1990, y la Patente EE.UU. No. 4.999.186 expedida a Sabatelli & Spirnak en 12 de marzo de 1991. Los agentes de protección contra el sol descritos en dichos lugares tienen, en una sola molécula, dos restos cromóforos distintos que exhiben espectros de absorción

de la radiación ultravioleta diferentes. Uno de los restos cromóforos absorbe predominantemente en el intervalo de radiación UVB y el otro absorbe fuertemente en el intervalo de radiación UVA.

Miembros preferidos de esta clase de agentes de protección contra el sol son éster de ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metil-aminobenzoico de 2,4-dihidroxibenzofenona; el éster de ácido N,N-di-(2-etilhexil)-4-aminobenzoico con 4-hidroxidibenzoilmetano; éster de ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metil-aminobenzoico con 4-hidroxidibenzoilmetano; éster de ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metil-aminobenzoico de 2-hidroxi-4-(2-hidroxietoxi)benzofenona; éster de ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metilaminobenzoico de 4-(2-hidroxietoxi)dibenzoilmetano; éster de ácido N,N-di-(2-etilhexil)-4-aminobenzoico de 2-hidroxi-4-(2-hidroxietoxi)benzofenona; y éster de ácido N,N-di-(2-etilhexil)-4-aminobenzoico de 4-(2-hidroxietoxi)dibenzoilmetano y mixturas de los mismos.

Agentes activos de protección contra el sol especialmente preferidos incluyen 4,4'-t-butilmetoxi-dibenzoilmetano, p-metoxicinamato de 2-etilhexilo, ácido fenil-bencimidazol-sulfónico, y octocrileno.

Se utiliza una cantidad segura y eficaz del agente activo orgánico de protección contra el sol, como intervalo típico desde aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, de modo más típico desde aproximadamente 2% a aproximadamente 10% referido a peso de la composición. Las cantidades exactas variarán dependiendo del agente o agentes de protección contra el sol seleccionado(s) y del Factor de Protección Solar (SPF).

Material Particulado

Las composiciones de la presente invención pueden contener un material particulado, preferiblemente un óxido metálico. Estos materiales particulados pueden estar recubiertos o no recubiertos, y provistos o desprovistos de carga. Materiales particulados provistos de carga se describen en La Patente U.S. No. 5.997.887, concedida a Ha et al., que se incorpora en esta memoria por referencia. Materiales particulados útiles en esta invención incluyen: oxicloruro de bismuto, óxido de hierro, mica, mica tratada con sulfato de bario y TiO2, sílice, náilon, polietileno, talco, estireno, polipropileno, copolímero etileno/ácido acrílico, sericita, óxido de aluminio, resina de silicona, sulfato de bario, carbonato de calcio, acetato de celulosa, dióxido de titanio, poli(metacrilato de metilo), y mixturas de los mismos.

Materiales particulados inorgánicos, v.g., TiO_2, ZnO, o ZrO_2 están disponibles comercialmente de varias fuentes. Un ejemplo de un material particulado adecuado contiene el material disponible de U.S. Cosmetics (TRONOX serie TiO_2, SAT-T CR837, un TiO_2 rutilo). Preferiblemente, los materiales particulados están presentes en la composición en niveles desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2%, de modo más preferible desde aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1,5%, de modo todavía más preferible desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, referido a peso de la composición.

Agentes Acondicionadores

Las composiciones de la presente invención pueden contener un agente acondicionador seleccionado de humectantes, hidratantes, o acondicionadores de la piel. Puede emplearse una diversidad de estos materiales, y cada uno de ellos puede estar presente a un nivel que va desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20%, de modo más preferible desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, y de modo todavía más preferible desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 7% referido a peso de la composición. Estos materiales incluyen, pero sin carácter limitante, guanidina; urea; ácido glicólico y sales glicolato *(v.g.* amonio y alquil-amonio cuaternario); ácido salicílico; ácido láctico y sales lactato *(v.g.,* amonio y alquil-amonio cuaternario); aloe vera en cualquiera de sus diversas formas *(v.g.,* aloe vera gel); polihidroxi-alcoholes tales como sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, glicerol, hexanotriol, butanotriol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol y análogos; polietilenglicoles; azúcares *(v.g.,* melibiosa) y almidones; derivados de azúcar y almidón *(v.g.,* glucosa y fructosa alcoxiladas, glucosamina); ácido hialurónico; lactamida monoetanolamina; acetamida monoetanolamina; pantenol; alantoína; y mixturas de los mismos. Son también útiles en esta invención los gliceroles propoxilados descritos en La Patente U.S. No. 4.976.953, concedida a Orr et al., expedida el 11 de diciembre de 1990.

También son útiles diversos monoésteres y poliésteres C_1-C_{30} de azúcares y materiales afines. Estos ésteres se derivan de un resto azúcar o poliol y uno o más restos ácido carboxílico. Dichos materiales éster se describen adicionalmente en La Patente U.S. No. 2.831.854, la Patente EE.UU. No. 4,005,196, a Jandacek, expedida en 25 de enero, 1977; la Patente EE.UU. No. 4,005,195, a Jandacek, expedida en 25 de enero, 1977, la Patente EE.UU. No. 5,306,516, a Letton et al., expedida 26 de abril, 1994; la Patente EE.UU. No. 5,306,515, a Letton et al., expedida 26 de abril, 1994; la Patente EE.UU. No. 5,305,514, a Letton et al., expedida 26 de abril, 1994; la Patente EE.UU. No. 4,797,300, a Jandacek et al., expedida 10 de enero, 1989; la Patente EE.UU. No. 3,963,699, a Rizzi et al., expedida 15 de junio, 1976; la Patente EE.UU. No. 4,518,772, a Volpenhein, expedida 21 de mayo, 1985; y la Patente EE.UU. No. 4,517,360, a Volpenhein, expedida 21 de mayo, 1985.

Preferiblemente, el agente acondicionador se selecciona de urea, guanidina, poliéster de sacarosa, pantenol, dexpantenol, alantoína, y combinaciones de los mismos.

Agentes Estructurantes

Las composiciones de esta invención, y especialmente las emulsiones de la misma, pueden contener un agente estructurante. Los agentes estructurantes son particularmente preferidos en las emulsiones de aceite en agua de la presente invención. Sin quedar limitados por la teoría, se cree que el agente estructurante asiste en proporcionar características reológicas a la composición que contribuyen a la estabilidad de la composición. Por ejemplo, el agente estructurante tiende a asistir en la formación de las estructuras del retículo cristalino líquido del gel. El agente estructurante puede funcionar también como un emulsionante o agente tensioactivo. Las composiciones preferidas de esta invención contienen desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, de modo más preferible desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, de modo todavía más preferible desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 9%, de uno o más agentes estructurantes.

Agentes estructurantes preferidos son aquéllos que tienen un valor HLB desde aproximadamente 1 a aproximadamente 8 y que tienen un punto de fusión de al menos aproximadamente 45ºC. Agentes estructurantes adecuados son los seleccionados de alcoholes grasos saturados C_{14} a C_{30}, alcoholes grasos saturados C_{16} a C_{30} que tienen desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles de óxido de etileno, dioles saturados C_{16} a C_{30}, monoglicerol-éteres saturados C_{16} a C_{30}, hidroxiácidos grasos saturados C_{16} a C_{30}, ácidos grasos saturados C_{14} a C_{30} hidroxilados y no hidroxilados, ácidos grasos etoxilados saturados C_{14} a C_{30}, aminas y alcoholes que contienen desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles de dioles de óxido de etileno, gliceril-monoésteres saturados C_{14} a C_{30} con un contenido de monoglicérido de al menos 40%, poliglicerol-ésteres saturados C_{14} a C_{30} que tienen desde aproximadamente 1 a aproximadamente 3 grupos alquilo y desde aproximadamente 2 a aproximadamente 3 unidades glicerol saturadas, gliceril-monoéteres C_{14} a C_{30}, mono/diésteres de sorbitán C_{14} a C_{30}, mono/diésteres etoxilados de sorbitán saturados C_{14} a C_{30} que tienen aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles de óxido de etileno, metil-glucosido-ésteres saturados C_{14} a C_{30}, mono/diésteres saturados de sacarosa C_{14} a C_{30}, metil-glucosido-ésteres etoxilados saturados C_{14} a C_{30} que tienen aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles de óxido de etileno, poliglucosidos saturados C_{14} a C_{30} que tienen un promedio comprendido entre 1 y 2 unidades glucosa y mixturas de los mismos, que tienen un punto de fusión de al menos aproximadamente 45ºC.

Los agentes estructurantes preferidos de la presente invención se seleccionan de ácido esteárico, ácido palmítico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol behenílico, ácido esteárico, ácido palmítico, el éter de polietilenglicol de alcohol estearílico que tiene un promedio de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 unidades óxido de etileno, el éter de polietilenglicol de alcohol cetílico que tiene un promedio de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 unidades óxido de etileno, y mixturas de los mismos. Agentes estructurantes más preferidos de la presente invención se seleccionan de alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol behenílico, el éter de polietilenglicol de alcohol estearílico que tiene un promedio de aproximadamente 2 unidades óxido de etileno (steareth-2), el éter de polietilenglicol de alcohol cetílico que tiene un promedio de aproximadamente 2 unidades óxido de etileno. Agentes estructurantes aún más preferidos se seleccionan de ácido esteárico, ácido palmítico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol behenílico, esteareth-2, y mixturas de los mismos.

Agente Espesante (con inclusión de espesantes y agentes gelificantes)

Las composiciones de la presente invención pueden contener uno o más agentes espesantes, con preferencia desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, de modo más preferible desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 4%, y de modo todavía más preferible desde aproximadamente 0,25% a aproximadamente 3%, referido a peso de la composición.

Clases no limitantes de agentes espesantes incluyen las seleccionadas de los siguientes:

a) Polímeros de Ácidos Carboxílicos

Estos polímeros son compuestos reticulados que contienen uno o más monómeros derivados de ácido acrílico, ácidos acrílicos sustituidos, y sales y ésteres de estos ácidos acrílicos y los ácidos acrílicos sustituidos, en donde el agente de reticulación contiene dos o más enlaces dobles carbono-carbono y se deriva de un alcohol polivalente. Polímeros útiles en la presente invención se describen más detalladamente en la Patente EE.UU. No. 5,087,445, a Haffey et al., expedida en 11 de febrero, 1992; la Patente EE.UU. No. 4,509,949, a Huang et al., expedida en 5 de abril, 1985; la Patente EE.UU. No. 2,798,053, a Brown, expedida en 2 de julio, 1957; y en CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary, Novena Edición, 2002.

Ejemplos de polímeros de ácidos carboxílicos disponibles comercialmente útiles en esta invención incluyen los carbómeros, que son homopolímeros de ácido acrílico reticulados con alil-éteres de sacarosa o pentaeritritol. Los carbómeros están disponibles como la serie Carbopol® 900 de B.F. Goodrich (v.g., Carbopol® 954). Adicionalmente, otros agentes polímeros de ácidos carboxílicos adecuados incluyen Ultrez® 10 (B.F. Goodrich) y copolímeros de acrilatos de alquilo C_{10}-C_{30} con uno o más monómeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, o uno de sus ésteres de cadena corta (a saber, alcoholes C_{1-4}), en donde el agente de reticulación es un alil-éter de sacarosa o pentaeritritol. Estos copolímeros se conocen como polímeros cruzados acrilatos/acrilato de alquilo C_{10}-C_{30} y están disponibles comercialmente como Carbopol® 1342, Carbopol® 1382, Pemulen TR-1, y Pemulen TR-2, de B.F. Goodrich. Dicho de otro modo, ejemplos de espesantes polímeros de ácidos carboxílicos útiles en esta invención son los seleccionados de carbómeros, polímeros cruzados acrilatos/acrilato de alquilo C_{10}-C_{30}, y mixturas de los mismos.

b) Polímeros de Poliacrilato Reticulados

Las composiciones de la presente invención pueden contener opcionalmente polímeros de poliacrilato reticulados útiles como espesantes o agentes gelificantes que incluyen polímeros tanto catiónicos como no iónicos, prefiriéndose generalmente los catiónicos. Ejemplos de polímeros de poliacrilato reticulados no iónicos y polímeros de poliacrilato reticulados catiónicos útiles son los descritos en la Patente EE.UU. No. 5,100,660, a Hawe et al., expedida en 31 de marzo, 1992; la Patente EE.UU. No. 4,849,484, a Heard, expedida en 18 de julio, 1989; la Patente EE.UU. No. 4,835,206, a Farrar et al., expedida en 30 de mayo, 1989; la Patente EE.UU. No. 4,628,078 a Glover et al. expedida en 9 de diciembre, 1986; la Patente EE.UU. No. 4,599,379 a Flesher et al. expedida en 8 de julio, 1986; y EP 228,868, a Farrar et al., publicada en 15 de julio, 1987.

c) Polímeros de Poliacrilamida

Las composiciones de la presente invención pueden contener opcionalmente polímeros de poliacrilamida, especialmente polímeros de poliacrilamida no iónicos que incluyen polímeros sustituidos ramificados o no ramificados. Muy preferido entre estos polímeros de poliacrilamida es el polímero no iónico designado por la CTFA poliacrilamida e isoparafina y Lauret-7, disponible bajo el Nombre Comercial Sepigel 305 de Seppic Corporation (Fairfield, N.J.).

Otros polímeros de poliacrilamida útiles en esta invención incluyen copolímeros multi-bloque de acrilamidas y acrilamidas sustituidas con ácidos acrílicos y ácidos acrílicos sustituidos. Ejemplos disponibles comercialmente de estos copolímeros multi-bloque incluyen Hypan SR150H, SS500V, SS500W, SSSA100H, from Lipo Chemicals, Inc. (Paterson, N.J.).

Geles listos para ser utilizados

Las composiciones pueden contener también geles espesantes y texturizantes del tipo que se ilustra por la gama de productos denominados Lubrajel® de United Guardian, 230 Marcus Blvd, Hauppauge NY 11788. Estos geles tienen propiedades hidratantes, aumentadoras de la viscosidad y estabilizadoras y pueden utilizarse en intervalos de concentración comprendidos entre 1 y 99%, muy ventajosamente entre 5 y 15%.

d) Polisacáridos

Una gran diversidad de polisacáridos son útiles en esta invención. El término "polisacáridos" hace referencia a agentes gelificantes que contienen una cadena principal de unidades azúcar repetidas (es decir, carbohidratos). Ejemplos no limitantes de agentes gelificantes polisacáridos incluyen los seleccionados de celulosa, carboximetil hidroxietilcelulosa, acetato-propionato-carboxilato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietiletilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, metil-hidroxietilcelulosa, celulosa microcristalina, sodio-celulosa-sulfato, y mixturas de los mismos. También son útiles en esta invención las celulosas alquil-sustituidas. En estos polímeros, los grupos hidroxi del polímero de celulosa están hidroxialquilados (preferiblemente hidroxietilados o hidroxipropilados) para formar una celulosa hidroxialquilada que se modifica luego adicionalmente con un grupo alquilo C_{10}-C_{30} de cadena lineal o cadena ramificada a través de un enlace éter. Típicamente, estos polímeros son éteres de alcoholes C_{10}-C_{30} lineales o de cadena ramificada con hidroxialquil-celulosas. Ejemplos de grupos alquilo útiles en esta invención incluyen los seleccionados de estearilo, isoestearilo, laurilo, miristilo, cetilo, isocetilo, cocoílo *(es decir* grupos alquilo derivados de los alcoholes de aceite de coco), palmitilo, oleílo, linoleílo, linolenilo, ricinoleílo, behenilo, y mixturas de los mismos. Preferido entre los éteres de alquil-hidroxialquil-celulosa es el material designado por la CTFA cetil-hidroxietilcelulosa, que es el éter de alcohol cetílico e hidroxietilcelulosa. Este material es vendido bajo el nombre comercial Natrosol® CS Plus por Aqualon Corporation (Wilmington, Del.).

Otros polisacáridos útiles incluyen los escleroglucanos, que son una cadena lineal de unidades glucosa enlazadas en (1-3) con una glucosa enlazada en (1-6) cada 3 unidades, un ejemplo comercialmente disponible de los cuales es Clearogel™ CS11 de Michel Mercier Products Inc. Mountainside, N.J.).

e) Gomas

Otros agentes espesantes y gelificantes útiles en esta invención incluyen materiales que se derivan fundamentalmente de fuentes naturales. Ejemplos no limitantes de estos agentes gelificantes gomosos incluyen goma arábiga, agar, algina, ácido algínico, alginato de amonio, amilopectina, alginato de calcio, carragenano cálcico, carnitina, carragenano, dextrina, gelatina, goma de gelano, goma guar, cloruro de guar-hidroxipropiltrimonio, hectorita, ácido hialurónico, sílice hidratada, hidroxipropil-quitosano, hidroxipropil-guar, goma karaya, kelp, goma de algarrobilla, goma natto, alginato de potasio, carragenano-potásico, alginato de propilenglicol, goma de esclerocio, carboximetil-dextrano sódico, carragenano sódico, goma tragacanto, goma de xantano, y mixturas de las mismas.

Composiciones preferidas de la presente invención incluyen un agente espesante seleccionado de polímeros de ácido carboxílico, polímeros de poliacrilato reticulados, polímeros de poliacrilamida, y mixturas de los mismos, seleccionados más preferiblemente de polímeros de ácidos carboxílicos, polímeros de poliacrilamida, y mixturas de los mismos.

Vehículo Dermatológicamente Aceptable

Las composiciones de la invención pueden utilizarse en diversos productos cosméticos y/o de cuidado personal, por ejemplo, cuidado de la piel, cuidado del cabello, cuidado de las uñas, cuidado facial y corporal y composiciones de protección contra el sol, tales como lociones, geles, sprays, y análogas, limpiadores de manos, composiciones para baño, aceites bronceadores, composiciones antitranspirantes, perfumes y colonias, cremas frías, composiciones capilares de protección contra el sol, agentes para antes del afeitado, desodorantes, ungüentos farmacéuticos tópicos, hidratantes de la piel, limpiadores faciales, cremas limpiadoras, geles dermatológicos, champús, acondicionadores del cabello, detergentes, productos para la limpieza doméstica, productos de maquillaje, productos de barra de labios, máscara, y productos colorantes capilares. Por tanto, además de cualquiera de los péptidos para cuidado de la piel o cuidado del cabello citados anteriormente y otros agentes activos, las composiciones cosméticas descritas en la presente invención pueden incluir en muchos casos como ingrediente adicional un vehículo dermatológicamente aceptable. La forma del vehículo y el producto final resultante de la combinación de los tetrapéptidos con cualquier agente activo adicional y con el vehículo puede ser cualquiera de las siguientes: líquidos, geles, cremas, emulsiones de agua en aceite y de aceite en agua, emulsiones de silicona, espumas, y sólidos; las mismas pueden ser transparentes u opacas; y pueden formularse como preparaciones tanto acuosas como no acuosas que incluyen, pero sin carácter limitante, preparaciones tópicas.

Para realizar la invención en cualquiera de estas formas físicas, son útiles sustancias, agentes y compuestos adicionales aunque no siempre necesarios tales como Agentes Acondicionadores, Agentes Estructurantes y Agentes Espesantes. Estos compuestos tienen también a veces el papel de adyuvante y algunas veces el papel de ingrediente adicional. Ninguno de los papeles excluye los mismos de la presente invención cuando se combinan con las mixturas tetrapéptido/tripéptido de la invención y sus derivados.

La naturaleza del vehículo dermatológicamente aceptable, la naturaleza del producto final, y los métodos de preparación de los mismos no precisan ser descritos aquí en detalle; pueden encontrarse muchos ejemplos en la bibliografía disponible, tal como la solicitud PCT No. WO 00/62743 presentada por Larry R. Robinson et al. en 19 de abril, 2000, publicada en 26 de octubre, 2000, o, de modo más general, en Milady's Standard Textbook of Cosmetology 2000, (Delmar Learning) o en Formulation Technology: Emulsions, Suspensions, Solid Forms by Hans Mollet, Arnold Grubenmann and Helen Payne, publicado por John Wiley & Sons (23 de enero, 2001), o en Chemistry and Technology of the Cosmetics and Toiletries Industry by Clifford Williams Schmitt, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht julio 1996, incorporado todo ello por la presente. Fiedler's Enciclopedia of Excipients, quinta edición, Edition Cantor Verlag Aulendorf, 2002 es también una guía útil para el formulador experto en la técnica de desarrollo de vehículos cosméticos. Todos los ingredientes enumerados en esta memoria pueden combinarse de un modo u otro para formar un vehículo dermatológicamente aceptable y/o utilizarse como un ingrediente adicional para las composiciones cosméticas de la invención.

En la mayoría de los casos, los ingredientes adicionales incluirán un vehículo dermatológicamente aceptable sea solo o en combinación todavía con otros ingredientes adicionales. Las cantidades de los ingredientes adicionales pueden variar desde aproximadamente 99,5% a aproximadamente 99,99999%, con preferencia desde aproximadamente 99,9% a aproximadamente 99,9999%, de modo más preferible desde aproximadamente 99,99% a aproximadamente 99,999%, de la composición. En resumen, los mismos constituyen el resto de la composición. Si se utilizan vehículos (singularmente, tales como agua, o codisolventes complejos), los mismos pueden constituir el resto total de las composiciones.

El vehículo puede encontrarse en una gran diversidad de formas. Por ejemplo, son útiles en esta invención vehículos en emulsión, que incluyen, pero sin carácter limitante, emulsiones de aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua, y aceite en agua en silicona.

Los vehículos preferidos contienen una emulsión tal como emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, y emulsiones de agua en silicona. Como será comprendido por el especialista experto, un componente dado se distribuirá fundamentalmente en la fase acuosa o la fase aceite/silicona, dependiendo de la solubilidad/dispersabilidad en agua del componente en la composición. Son especialmente preferidas las emulsiones de aceite en agua.

Las emulsiones de acuerdo con la presente invención contienen generalmente una solución como se ha descrito arriba y un lípido o aceite. Los lípidos y aceites pueden derivarse de animales, plantas, o petróleo y pueden ser naturales o sintéticos (es decir, artificiales). Las emulsiones preferidas contienen también un humectante, tal como glicerina. Las emulsiones contendrán preferentemente además desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, de modo más preferible desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, de un emulsionante, basado en el peso del vehículo. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Emulsionantes adecuados se describen, por ejemplo, en la Patente EE.UU. No. 3,755,560, expedida en 28 de agosto, 1973, Dickert et al.; la Patente EE.UU. No. 4,421,769, expedida en 20 de diciembre, 1983, Dixon et al.; y Mc- Cutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition, páginas 317-324 (1986).

La emulsión puede contener también un agente antiespumante para minimizar la formación de espuma después de la aplicación al tejido queratínico. Agentes antiespumantes incluyen siliconas de peso molecular alto y otros materiales bien conocidos en la técnica para dicho uso.

Las emulsiones adecuadas pueden tener una amplia gama de viscosidades, dependiendo de la forma deseada del producto. Las emulsiones ilustrativas de baja viscosidad, que se prefieren, tienen una viscosidad de aproximadamente 50 centistokes o menos, de modo más preferible aproximadamente 10 centistokes o menos, de modo todavía más preferible aproximadamente 5 centistokes o menos. Emulsiones preferidas de agua en silicona y aceite en agua se describen a continuación con mayor detalle.

A) Emulsión de Agua en Silicona

Las emulsiones de agua en silicona contienen una fase continua de silicona y una fase dispersa acuosa.

(1) Fase Continua de Silicona

Las emulsiones preferidas de agua en silicona de la presente invención contienen desde aproximadamente 1% a aproximadamente 60%, con preferencia desde aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, de modo más preferible desde aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, en peso de una fase continua de silicona. La fase continua de silicona existe como fase externa que contiene o rodea la fase acuosa discontinua descrita más adelante en esta memoria.

La fase continua de silicona contiene un aceite de poliorganosiloxano. Un sistema de emulsión preferido de agua en silicona se formula para proporcionar un vehículo estable a la oxidación para el retinoide. La fase continua de silicona de estas emulsiones preferidas contiene entre aproximadamente 50% y aproximadamente 99,9% en peso de aceite de organopolisiloxano y menos de aproximadamente 50% en peso de un aceite distinto de silicona. En una realización especialmente preferida, la fase continua de silicona contiene al menos aproximadamente 50%, con preferencia desde aproximadamente 60% a aproximadamente 99,9%, de modo más preferible desde aproximadamente 70% a aproximadamente 99,9%, y de modo aún más preferible desde aproximadamente 80% a aproximadamente 99,9%, de aceite de poliorganosiloxano referido a peso de la fase continua de silicona, y hasta aproximadamente 50% de aceites distintos de silicona, preferiblemente menos de aproximadamente 40%, de modo más preferible menos de aproximadamente 30%, de modo aún más preferible menos de aproximadamente 10%, y de modo todavía más preferible menos de aproximadamente 2%, referido a peso de la fase continua de silicona. Estos sistemas de emulsión preferidos proporcionan más estabilidad a la oxidación al retinoide durante periodos de tiempo prolongados que las emulsiones comparables de agua en aceite que contienen menores concentraciones del aceite de poliorganosiloxano. Las concentraciones de aceites distintos de silicona en la fase continua de silicona se minimizan o evitan totalmente a fin de mejorar adicionalmente la estabilidad a la oxidación del retinoide seleccionado en las composiciones. Emulsiones de agua en silicona de este tipo se describen en la Solicitud PCT WO 97/21423, publicada en fecha 19 de junio de 1997.

El aceite de organopolisiloxano para uso en la composición puede ser volátil, no volátil, o una mixtura de siliconas volátiles y no volátiles. El término "no volátil" como se utiliza en este contexto hace referencia a aquellas siliconas que son líquidas en las condiciones del ambiente y tienen un punto de inflamación (a 1 atmósfera de presión) de o mayor que aproximadamente 100ºC. El término "volátil" como se utiliza en este contexto hace referencia a todos los aceites de silicona restantes. Organopolisiloxanos adecuados pueden seleccionarse de una gran diversidad de siliconas que abarcan una amplia gama de volatilidades y viscosidades. Ejemplos de aceites de organopolisiloxano adecuados incluyen polialquilsiloxanos, polialquilsiloxanos cíclicos, y polialquilarilsiloxanos.

Los polialquilsiloxanos útiles en la composición de esta invención incluyen polialquilsiloxanos con viscosidades que van desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1.000.000 centistokes a 25ºC. Tales polialquilsiloxanos pueden representarse por la fórmula química general $R_3SiO[R_2SiO]_xSiR_3$, en donde R es un grupo alquilo que tiene de 1 a aproximadamente 30 átomos de carbono (preferiblemente R es metilo o etilo, más preferiblemente metilo; pueden utilizarse también grupos alquilo mixtos en la misma molécula), y x es un número entero de 0 a aproximadamente 10.000, seleccionado para alcanzar el peso molecular deseado que puede alcanzar hasta más de aproximadamente 10.000.000. Polialquilsiloxanos disponibles comercialmente incluyen los polidimetilsiloxanos, que se conocen también como dimeticonas, ejemplos de los cuales incluyen la serie Vicasil® vendida por General Electric Company y la serie Dow Corning® 200 vendida por Dow Corning Corporation. Ejemplos específicos de polidimetilsiloxanos adecuados incluyen Dow Corning® 200 Fluid que tiene una viscosidad de 0,65 centistokes y un punto de ebullición de 100ºC, Dow Corning® 225 Fluid que tiene una viscosidad de 10 centistokes y un punto de ebullición mayor que 200ºC, y Dow Corning® 200 Fluids que tienen viscosidades de 50, 350 y 12.500 centistokes, respectivamente, y puntos de ebullición mayores que 200ºC. Dimeticonas adecuados incluyen las representadas por la fórmula química $(CH_3)_3SiO[(CH_3)_2SiO]_x[CH_3RSiO]_ySi(CH_3)_3$ en donde R es alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a aproximadamente 30 átomos de carbono y x e y son cada uno números enteros de 1 o mayores seleccionados para alcanzar el peso molecular deseado que puede llegar hasta más de aproximadamente 10.000.000. Ejemplos de estas dimeticonas alquilsustituidas incluyen cetil-dimeticona y lauril-dimeticona.

Polialquilsiloxanos cíclicos adecuados para uso en la composición incluyen los representados por la fórmula química $[SiR_2\text{-}O]_n$ en donde R es un grupo alquilo (preferiblemente R es metilo o etilo, más preferiblemente metilo) y n es un número entero desde aproximadamente 3 a aproximadamente 8, siendo más preferiblemente n un número entero desde aproximadamente 3 a aproximadamente 7, y siendo de modo todavía más preferible n un número entero desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6. Cuando R es metilo, se hace referencia típicamente a estos mate-

riales como ciclometiconas. Ciclometiconas comercialmente disponibles incluyen Dow Corning® 244 Fluid que tiene una viscosidad de 2,5 centistokes, y un punto de ebullición de 172ºC, que contiene fundamentalmente el tetrámero de ciclometicona (es decir n = 4), Dow Corning® 344 Fluid que tiene una viscosidad de 2,5 centistokes y un punto de ebullición de 178ºC, que contiene fundamentalmente el pentámero de ciclometicona (es decir n = 5), Dow Corning® 245 Fluid que tiene una viscosidad de 4,2 centistokes y un punto de ebullición de 205ºC, que contiene fundamentalmente una mixtura del tetrámero y pentámero de ciclometicona (es decir n = 4 y 5), y Dow Corning® 345 Fluid que tiene una viscosidad de 4,5 centistokes y un punto de ebullición de 217º, que contiene fundamentalmente una mixtura del tetrámero, pentámero y hexámetro de ciclometicona (es decir, n = 4, 5, y 6).

Son útiles también materiales tales como trimetilsiloxisilicato, que es un material polímero correspondiente a la fórmula química general $[(CH_2)_3SiO_{1/2}]_x[SiO_2]_y$, en donde x es un número entero desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 e y es un número entero desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500. Un trimetilsiloxisilicato disponible comercialmente es vendido como una mixtura con dimeticona como Dow Corning® 593 Fluid. Los dimeticonoles son adecuados también para uso en la composición. Estos compuestos pueden representarse por las fórmulas químicas $R_3SiO[R_2SiO]_xSiR_2OH$ y $HOR_2SiO[R_2SiO]_xSiR_2OH$ en donde R es un grupo alquilo (preferiblemente R es metilo o etilo, más preferiblemente metilo) y x es un número entero de 0 a aproximadamente 500, seleccionado para alcanzar el peso molecular deseado. Dimeticonoles disponibles comercialmente se venden típicamente como mixturas con dimeticona o ciclometicona (v.g., Dow Corning® 1401, 1402, y 1403 Fluids).

Los polialquilarilsiloxanos son adecuados también para uso en la composición. Los polimetilfenil-siloxanos que tienen viscosidades desde aproximadamente 15 a aproximadamente 65 centistokes a 25ºC son especialmente útiles. Preferidos para uso en esta invención son organopolisiloxanos seleccionados de polialquilsiloxanos, dimeticonas alquil-sustituidas, ciclometiconas, trimetilsiloxisilicatos, dimeticonoles, polialquilaril-siloxanos, y mixturas de los mismos. Más preferidos para uso en esta invención son polialquilsiloxanos y ciclometiconas. Entre los polialquilsiloxanos se prefieren las dimeticonas.

Como se ha indicado arriba, la fase continua de silicona puede contener uno o más aceites distintos de silicona. Las concentraciones de aceites distintos de silicona en la fase continua de silicona se minimizan o evitan por completo preferiblemente a fin de mejorar adicionalmente la estabilidad a la oxidación del retinoide seleccionado en las composiciones. Los aceites distintos de silicona adecuados tienen un punto de fusión de aproximadamente 25ºC o menor a aproximadamente 1 atmósfera de presión. Ejemplos de aceites distintos de silicona adecuados para uso en la fase continua de silicona son los bien conocidos en las técnicas químicas en productos tópicos de cuidado personal en la forma de emulsiones de agua en aceite, v.g., aceite mineral, aceites vegetales, aceites sintéticos, aceites semisintéticos, etc.

(2) Fase Acuosa Dispersa

Las composiciones tópicas de la presente invención contienen desde aproximadamente 30% a aproximadamente 90%, de modo más preferible desde aproximadamente 50% a aproximadamente 85%, y de modo todavía más preferible desde aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de una fase acuosa dispersa. En la tecnología de las emulsiones, el término "fase dispersa" es un término bien conocido para un experto en la técnica, que significa que la fase existe como partículas pequeñas o gotitas que están suspendidas en y rodeadas por una fase continua. La fase dispersa se conoce también como la fase interna o discontinua. La fase acuosa dispersa es una dispersión de partículas acuosas pequeñas o gotitas suspendidas en y rodeadas por la fase continua de silicona descrita anteriormente en esta memoria.

La fase acuosa puede ser agua, o una combinación de agua y uno o más ingredientes solubles o dispersables en agua. Ejemplos no limitantes de tales ingredientes incluyen espesantes, ácidos, bases, sales, quelantes, gomas, alcoholes y polioles solubles o dispersables en agua, tampones, conservantes, agentes de protección contra el sol, colorantes, y análogos.

Las composiciones tópicas de la presente invención contendrán como intervalo típico desde aproximadamente 25% a aproximadamente 90%, con preferencia desde aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, con más preferencia desde aproximadamente 60% a aproximadamente 80%, de agua en la fase acuosa dispersa referido a peso de la composición.

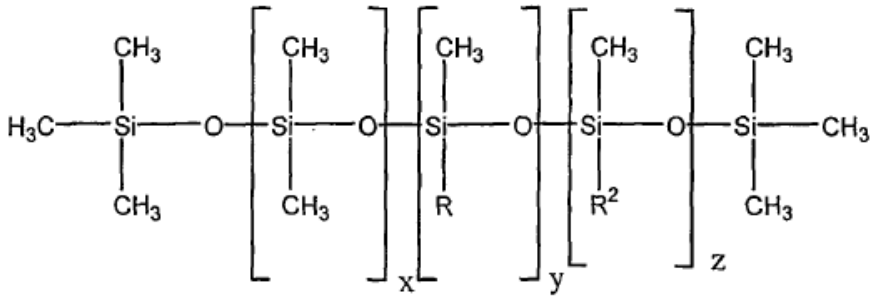
(3) Emulsionante para Dispersión de la Fase Acuosa

Las composiciones de agua en silicona de la presente invención contienen preferiblemente un emulsionante. En una realización preferida, la composición contiene desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de emulsionante, con más preferencia desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 7,5%, con más preferencia todavía desde aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de emulsionante referido a peso de la composición. El emulsionante ayuda a dispersar y suspender la fase acuosa en la fase continua de silicona. Pueden emplearse en esta invención una gran diversidad de agentes emulsionantes para formar la emulsión preferida de agua en silicona. Pueden utilizarse en la composición agentes emulsionantes conocidos o convencionales, con tal que el agente emulsionante seleccionado sea química y físicamente compatible con los componentes de la composición de la presente invención, y proporcione las características de dispersión deseadas. Emulsionantes adecuados incluyen

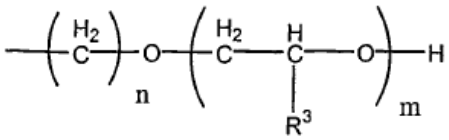
emulsionantes de silicona, emulsionantes que no contienen silicona, y mixturas de los mismos, conocidas por los expertos en la técnica para uso en productos tópicos de cuidado personal. Preferiblemente, estos emulsionantes tienen un valor HLB de o menor que aproximadamente 14, de modo más preferible desde aproximadamente 2 a aproximadamente 14, y de modo todavía más preferible desde aproximadamente 4 a aproximadamente 14. Pueden utilizarse emulsionantes que tengan un valor HLB fuera de estos intervalos, en combinación con otros emulsionantes para alcanzar un valor HLB medio ponderado eficaz para la combinación que caiga dentro de estos intervalos.

Se prefieren emulsionantes de silicona. En esta invención son útiles una gran diversidad de emulsionantes de silicona. Estos emulsionantes de silicona son por regla general organopolisiloxanos modificados orgánicamente, conocidos también por los expertos en la técnica como agentes tensioactivos de silicona. Los emulsionantes de silicona útiles incluyen copolioles de meticona. Estos materiales son polidimetil-siloxanos que se han modificado para incluir cadenas laterales poliéter tales como cadenas de poli(óxido de etileno), cadenas de poli(óxido de propileno), mixturas de estas cadenas, y cadenas poliéter que contienen restos derivados a la vez de óxido de etileno y óxido de propileno. Otros ejemplos incluyen copolioles de dimeticona modificados con alquilo, es decir, compuestos que contienen cadenas laterales colgantes C_2-C_{30}. Otros copolioles de dimeticona adicionales útiles incluyen materiales que tienen diversos restos colgantes catiónicos, aniónicos, anfóteros, y de ion dipolar.

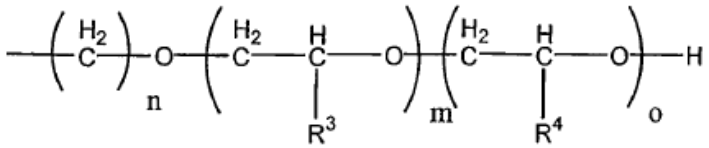
Los emulsionantes de copolioles de dimeticona útiles en esta invención pueden describirse por la estructura general siguiente:



en donde R es alquilo C_1-C_{30} lineal, ramificado, o cíclico y R^2 se selecciona del grupo constituido por



y



en donde n es un número entero de 3 a aproximadamente 10; R^3 y R^4 se seleccionan del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada tal que R^3 y R^4 no son simultáneamente iguales; y m, o, x, e y se seleccionan de tal modo que la molécula tiene un peso molecular global desde aproximadamente 200 a aproximadamente 10.000.000, seleccionándose m, o, x e y independientemente de números enteros de cero o mayores de tal modo que m y o no son ambos simultáneamente cero, y seleccionándose independientemente z de números enteros de 1 o mayor. Se reconoce que pueden obtenerse isómeros de posición de estos copolioles. Las representaciones químicas indicadas arriba para los restos R^2 que contienen los grupos R^3 y R^4 no deben considerarse limitantes sino que se muestran como tales por conveniencia.

Son también útiles en esta invención, aunque no se clasifican estrictamente como copolioles de dimeticona, son agentes tensioactivos de silicona como los representados en las estructuras del párrafo anterior en donde R^2 es: -$(CH_2)_n$-O-R^5, en donde R^5 es un resto catiónico, aniónico, anfótero, o de ion dipolar.

Ejemplos no limitantes de copolioles de dimeticona y otros agentes tensioactivos de silicona útiles como emulsionantes en esta invención incluyen copolímeros poliéter de polidimetilsiloxano con cadenas laterales colgantes poli(óxido de etileno), copolímeros polidimetilsiloxano-poliéter con cadenas laterales colgantes óxido de propileno, copolímeros polidimetilsiloxano-poliéter con cadenas laterales colgantes mixtas poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), copolímeros polidimetilsiloxano-poliéter con cadenas laterales colgantes mixtas polióxido(etileno)(propileno), copolí-

meros polidimetilsiloxano-poliéter con cadenas laterales colgantes organobetaína, copolímeros polidimetilsiloxano-poliéter con cadenas laterales colgantes carboxilato, copolímeros polidimetilsiloxano-poliéter con cadenas laterales colgantes de amonio cuaternario; así como modificaciones adicionales de los copolímeros precedentes que contienen restos alquilo colgantes C_2-C_{30} lineales, ramificados, o cíclicos. Ejemplos de copolioles de dimeticona disponibles comercialmente útiles en esta invención vendidos por Dow Corning Corporation son Dow Corning® 190, 193, Q2-5220, 2501 Wax, 2-5324 Fluid, y 3225C (vendiéndose este último material como una mixtura con ciclometicona). Un copoliol de cetil-dimeticona está disponible comercialmente como una mixtura con trigliceril-4-isoestearato (y) laurato de hexilo, y es vendido bajo el nombre comercial ABIL® WE-09 (disponible de Goldschmidt). Un copoliol de cetil-dimeticona está disponible también comercialmente como una mixtura con laurato de hexilo (y) poligliceril-3-oleato (y) cetil-dimeticona y es vendido bajo el nombre comercial ABIL® WS-08 (disponible también de Goldschmidt). Otros ejemplos no limitantes de copolioles de dimeticona incluyen también copoliol lauril-dimeticona, copoliol acetato de dimeticona, copoliol adipato de dimeticona, dimeticona-copoliolamina, copoliol-behenato de dimeticona, copoliol-butil-éter de dimeticona, copoliol-hidroxiestearato de dimeticona, copoliolisoestearato de dimeticona, copoliol-laurato de dimeticona, copoliol-metiléter de dimeticona, copoliol-fosfato de dimeticona, y copoliol-estearato de dimeticona. Véase International Cosmetic Ingredient Dictionary, 5ª edición, 1993.

Emulsionantes de copolioles de dimeticona útiles en esta invención se describen, por ejemplo, en La Patente U.S. No. 4.960.764, concedida a Figueroa, Jr. et al., expedida el 2 de octubre de 1990; Patente Europea No. EP 330,369, a SaNogueira, publicada en 30 de agosto, 1989; G. H. Dahms, et al., 'New Formulation Possibilities Offered by Silicone Copoliols," Cosmetics & Toiletries, vol. 110, pp. 91-100, March 1995; M. E. Carlotti et al., "Optimization of W/O-S Emulsions and Study of The Quantitative Relationships Between Ester Structure and Emulsion Properties," J. Dispersion Science and Technology, 13(3), pp. 315-336 (1992); P. Hameyer, "Comparative Technological Investigations of Organic and Organosilicone Emulsifiers in Cosmetic Water-in-Oil Emulsion Preparations," HAPPI 28(4), pp. 88-128 (1991); J. Smid-Korbar et al., "Efficiency and usability of silicone surfactants in emulsions," Provisional Communication International Journal of Cosmetic Science, 12, pp. 135-139(1990); y D. G. Krzysik et al., "A New Silicone Emulsifier For Water-in-Oil Systems,' Drug and Cosmetic Industry, vol. 146(4) pp. 28-81 (abril 1990). Entre los emulsionantes que no contienen silicona útiles en esta invención se encuentran diversos agentes emulsionantes no iónicos y aniónicos tales como ésteres y poliésteres de azúcares, ésteres y poliésteres alcoxilados de azúcares, ésteres de ácidos grasos C_1-C_{30} con alcoholes grasos C_1-C_{30}, derivados alcoxilados de ésteres de ácidos grasos C_1-C_{30} con alcoholes grasos C_1-C_{30}, éteres alcoxilados de alcoholes grasos C_1-C_{30}, poligliceril-ésteres de ácidos grasos C_1-C_{30}, ésteres C_1-C_{30} de polioles, éteres C_1-C_{30} de polioles, fosfatos de alquilo, polioxialquileno-eterfosfatos grasos, amidas de ácidos grasos, lactilatos de acilo, jabones, y mixturas de los mismos. Otros emulsionantes adecuados se describen, por ejemplo, en McCutcheon's, Detergents and Emulsifiers, North American Edition (1986), publicado por Allured Publishing Corporation; la Patente EE.UU. No. 5,011,681 a Ciotti et al., expedida en 30 de abril, 1991; la Patente EE.UU. No. 4,421,769 a Dixon et al., expedida en 20 de diciembre, 1983; y la Patente EE.UU. No. 3,755,560 a Dickert et al., expedida en 28 de agosto, 1973.

Ejemplos no limitantes de estos emulsionantes que no contienen silicona incluyen: polietilenglicol 20-monolaurato de sorbitán (Polisorbato 20), polietilenglicol 5-soja-esterol, estearet-20, Cetearet-20, PPG-2 diestearato de metilglucosa-éter, Cetet-10, Polisorbato 80, fosfato de cetilo, cetil-fosfato de potasio, cetil-fosfato de dietanolamina, Polisorbato 60, estearato de glicerilo, PEG-100-estearato, polioxietileno-20-trioleato de sorbitán (Polisorbato 85), monolaurato de sorbitán, polioxietileno-4-lauriléter-estearato de sodio, poligliceril-4-isoestearato, laurato de hexilo, estereth-20, cetearet-20, PPG-2 metilglucosa-éter-diestearato, cetet-10, cetil-fosfato de dietanolamina, estearato de glicerilo, PEG-100-estearato, y mixturas de los mismos.

B) Emulsiones de Aceite en Agua

Otros vehículos tópicos preferidos incluyen emulsiones de aceite en agua, que tienen una fase acuosa continua y una fase hidrófoba insoluble en agua ("fase de aceite") dispersada en ella. Ejemplos de vehículos de emulsión de aceite en agua adecuados se describen en la Patente EE.UU. No. 5.073.371, concedida a Turner, D.J. et al., expedida el 17 de diciembre de 1991, y la Patente EE.UU. No. 5.073.372, concedida a Turner, D.J. et al., expedida el 17 de diciembre de 1991. Una emulsión de aceite en agua especialmente preferida, que contiene un agente estructurante, agente tensioactivo hidrófilo y agua, se describe en detalle a continuación.

(1) Agente Estructurante

Una emulsión preferida de aceite en agua contiene un agente estructurante para ayudar en la formación de una estructura reticular de gel líquido cristalino. Sin quedar limitados por la teoría, se cree que el agente estructurante coadyuva a proporcionar características reológicas a la composición que contribuyen a la estabilidad de la composición. El agente estructurante puede funcionar también como emulsionante o agente tensioactivo. Composiciones preferidas de esta invención contienen desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20%, con más preferencia desde aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, con más preferencia aún desde aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, referido a peso de la composición, de un agente estructurante.

Los agentes estructurantes preferidos de la presente invención incluyen ácido esteárico, ácido palmítico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, behenílico alcohol, ácido esteárico, ácido palmítico, el éter de polietilenglicol de alcohol estearílico que tiene un promedio de aproximadamente 1 a aproximadamente 21 unidades óxido de etileno, el éter

de polietilenglicol de alcohol cetílico que tiene un promedio de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 unidades óxido de etileno, y mixturas de los mismos. Los agentes estructurantes más preferidos de la presente invención se seleccionan de alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol behenílico, el éter de polietilenglicol de alcohol estearílico que tiene un promedio de aproximadamente 2 unidades óxido de etileno (steareth-2), el éter de polietilenglicol de alcohol estearílico que tiene un promedio de aproximadamente 21 unidades óxido de etileno (steareth-21), el éter de polietilenglicol de alcohol cetílico que tiene un promedio de aproximadamente 2 unidades óxido de etileno, y mixturas de los mismos. Agentes estructurantes aún más preferidos se seleccionan de ácido esteárico, ácido palmítico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol behenílico, esteareth-2, esteareth-21, y mixturas de los mismos.

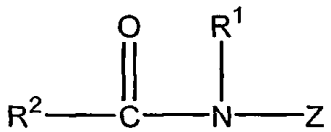
(2) Agente Tensioactivo Hidrófilo

Las emulsiones de aceite en agua preferidas contienen desde aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10%, con preferencia desde aproximadamente 1% a aproximadamente 6%, y con más preferencia desde aproximadamente 1% a aproximadamente 3% de al menos un agente tensioactivo hidrófilo que puede dispersar los materiales hidrófobos en la fase acuosa (porcentajes en peso del vehículo tópico). Como mínimo, el agente tensioactivo tiene que ser suficientemente hidrófilo para dispersarse en agua.

Agentes tensioactivos hidrófilos preferidos se seleccionan de agentes tensioactivos no iónicos. Entre los agentes tensioactivos no iónicos que son útiles en esta invención se encuentran aquéllos que pueden definirse en términos amplios como productos de condensación de alcoholes de cadena larga, v.g., alcoholes C_8-C_{30}, con polímeros de azúcares o almidón, es decir, glicosidos. Estos compuestos pueden representarse por la fórmula $(S)_n$-O-R en donde S es un resto azúcar tal como glucosa, fructosa, manosa, y galactosa; n es un número entero desde aproximadamente 1 a aproximadamente 1000, y R es un grupo alquilo C_8-C_{30}. Ejemplos de alcoholes de cadena larga de los cuales puede derivarse el grupo alquilo incluyen alcohol decílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, y análogos. Ejemplos preferidos de estos agentes tensioactivos incluyen aquéllos en los cuales S es un resto glucosa, R es un grupo alquilo C_8-C_{20}, y n es un número entero desde aproximadamente 1 a aproximadamente 9. Ejemplos disponibles comercialmente de estos agentes tensioactivos incluyen decil-poliglucosido (disponible como APG 325 CS de Henkel) y lauril-poliglucosido (disponible como APG 600 CS y 625 CS de Henkel).

Otros agentes tensioactivos no iónicos útiles incluyen los productos de condensación de óxidos de alquileno con ácidos grasos (es decir ésteres de ácidos grasos con óxidos de alquileno). Estos materiales tienen la fórmula general $RCO(X)_nOH$ en donde R es un grupo alquilo C_{10}-C_{30}, X es $-OCH_2CH_2-$ (es decir derivado de etilenglicol u óxido de etileno) u $-OCH_2CH(CH_3)-$ (es decir derivado de propilenglicol u óxido de propileno), y n es un número entero desde aproximadamente 6 a aproximadamente 200. Otros agentes tensioactivos no iónicos son los productos de condensación de óxidos de alquileno con 2 moles de ácidos grasos (es decir diésteres de ácidos grasos con óxidos de alquileno). Estos materiales tienen la fórmula general $RCO(X)_nOOCR$ en donde R es un grupo alquilo C_{10}-C_{30}, X es $-OCH_2CH_2-$ (es decir derivado de etilenglicol u óxido de etileno) u $-OCH_2CH(CH_3)-$ (es decir derivado de propilenglicol u óxido de propileno), y n es un número entero desde aproximadamente 6 a aproximadamente 100. Otros agentes tensioactivos no iónicos son los productos de condensación de óxidos de alquileno con alcoholes grasos (es decir éteres de óxidos de alquileno con alcoholes grasos). Estos materiales tienen la fórmula general $R(X)_nOR'$ en donde R es un grupo alquilo C_{10}-C_{30}, X es $-OCH_2CH_2-$ (es decir derivado de etilenglicol u óxido de etileno) u $-OCH_2CH(CH_3)-$ (es decir derivados de propilenglicol u óxido de propileno), y n es un número entero desde aproximadamente 6 a aproximadamente 100 y R' es H o un grupo alquilo C_{10}-C_{30}. Otros agentes tensioactivos no iónicos adicionales son los productos de condensación de óxidos de alquileno a la vez con ácidos grasos y alcoholes grasos [es decir en donde la porción poli(óxido de alquileno) está esterificada por un extremo con un ácido graso y eterificada (es decir conectada por un enlace éter) en el otro extremo con un alcohol graso]. Estos materiales tienen la fórmula general $RCO(X)_nOR'$ en donde R y R' con grupos alquilo C_{10}-C_{30}, X es $-OCH_2CH_2-$ (es decir, derivado de etilenglicol u óxido de etileno) u $-OCH_2CH(CH_3)-$ (derivado de propilenglicol u óxido de propileno), y n es un número entero desde aproximadamente 6 a aproximadamente 100. Ejemplos no limitantes de estos agentes tensioactivos no iónicos derivados de óxidos de alquileno incluyen cetet-6, cetet-10, cetet-12, cetearet-6, cetearet-10, cetearet-12, esteareth-6, esteareth-10, esteareth-12, esteareth-21, PEG-6 estearato, PEG-10 estearato, PEG-100 estearato, PEG-12 estearato, PEG-20 gliceril-estearato, PEG-80 gliceril-seboato, PEG-10 gliceril-estearato, PEG-30 gliceril-cocoato, PEG-80 gliceril-cocoato, PEG-200 gliceril-seboato, PEG-8 dilaurato, PEG-10 diestearato, y mixturas de los mismos.

Otros agentes tensioactivos no iónicos adicionales útiles incluyen agentes tensioactivos de amidas de ácidos grasos polihidroxilados correspondientes a la fórmula estructural:



en donde: R^1 es H, alquilo C_1-C_4, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, preferiblemente alquilo C_1-C_4, más preferiblemente metilo o etilo, muy preferiblemente metilo; R^2 es alquilo o alquenilo C_5-C_{31}, preferiblemente alquilo o alquenilo C_7-C_{19},

más preferiblemente alquilo o alquenilo C_9-C_{17}, muy preferiblemente alquilo o alquenilo C_{11}-C_{15}; y Z es un resto polihidroxihidrocarbilo que tiene una cadena lineal hidrocarbilo con al menos 3 hidroxilos conectados directamente a la cadena, o un derivado alcoxilado (preferiblemente etoxilado o propoxilado) de la misma. Z es preferiblemente un resto azúcar seleccionado del grupo constituido por glucosa, fructosa, maltosa, lactosa, galactosa, manosa, xilosa, y mixturas de los mismos. Un agente tensioactivo especialmente preferido correspondiente a la estructura anterior es cocoalquil-N-metil-glucosido-amida (es decir, en donde el resto R^2CO- se deriva de ácidos grasos de aceite de coco). Procesos para fabricar composiciones que contienen amidas de ácidos grasos polihidroxilados se describen, por ejemplo, en la memoria descriptiva de Patente G.B. 809,060, publicada en 18 de febrero, 1959, por Thomas Hedley & Co., Ltd.; la Patente EE.UU. No. 2,965,576, a E. R. Wilson, expedida en 20 de diciembre, 1960; la Patente EE.UU. No. 2,703,798, a A. M. Schwartz, expedida en 8 de marzo, 1955; y la Patente EE.UU. No. 1,985,424, a Piggott, expedida en 25 de diciembre, 1934; que se incorporan en esta memoria en su totalidad por referencia.

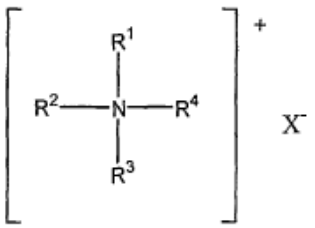
Preferidos entre los antes tensioactivos no iónicos son los seleccionados del grupo constituido por estearet-21, cetearet-20, cetearet-12, cocoato de sacarosa, estearet-100, PEG-100 estearato, y mixturas de los mismos.

Otros agentes tensioactivos no iónicos adecuados para uso en esta invención incluyen ésteres y poliésteres de azúcares, ésteres y poliésteres de azúcares alcoxilados, ésteres de ácidos grasos C_1-C_{30} con alcoholes grasos C_1-C_{30}, derivados alcoxilados de ésteres de ácidos grasos C_1-C_{30} con alcoholes grasos C_1-C_{30}, éteres alcoxilados de alcoholes grasos C_1-C_{30}, poligliceril-ésteres de ácidos grasos C_1-C_{30}, ésteres C_1-C_{30} de polioles, éteres C_1-C_{30} de polioles, fosfatos de alquilo, polioxialquileno-éter-fosfatos grasos, amidas de ácidos grasos, lactilatos de acilo, y mixturas de los mismos. Ejemplos no limitantes de estos emulsionantes incluyen: polietilenglicol 20-monolaurato de sorbitán (Polisorbato 20), polietilenglicol-5 soja-esterol, estearet-20, cetearet-20, PPG-2 metil-glucosa-éter-diestearato, ceteth-10, Polisorbato 80, fosfato de cetilo, cetil-fosfato de potasio, cetil fosfato de dietanolamina, Polisorbato 60, estearato de glicerilo, polioxietileno-20-trioleato de sorbitán (Polisorbato 85), monolaurato de sorbitán, polioxietileno-4-lauril-éter-estearato de sodio, poligliceril-4-isoestearato, laurato de hexilo, PPG-2-metil-glucosa-éter-diestearato, PEG-100-estearato, y mixturas de los mismos.

Otro grupo de agentes tensioactivos no iónicos útiles en esta invención son mezclas de ésteres de ácidos grasos basadas en una mixtura de éster de ácidos grasos de sorbitán o sorbitol y éster de ácido graso de sacarosa, siendo el ácido graso en cada caso preferiblemente C_8-C_{24}, más preferiblemente C_{10}-C_{20}. El emulsionante de éster de ácido graso preferido es una mezcla de éster de ácido graso C_{16}-C_{20} de sorbitán o sorbitol con éster de ácido graso de sacarosa C_{10}-C_{16}, especialmente estearato de sorbitán y cocoato de sacarosa. Éste está disponible comercialmente de ICI bajo el nombre comercial Arlatone 2121.

Otros agentes tensioactivos adecuados útiles en esta invención incluyen una gran diversidad de agentes tensioactivos catiónicos, aniónicos, de ion dipolar, y anfóteros tales como los que se conocen en la técnica y se exponen más detalladamente a continuación. Véase, v.g., McCutcheon's, Detergents and Emulsifiers, North American Edition (1986), publicado por Allured Publishing Corporation; la Patente EE.UU. No. 5,011,681 a Ciotti et al., expedida en 30 de abril, 1991; la Patente EE.UU. No. 4,421,769 a Dixon et al., expedida en 20 de diciembre, 1983; y la Patente EE.UU. No. 3,755,560 a Dickert et al., expedida en 28 de agosto, 1973; estas cuatro referencias se incorporan en esta memoria en su totalidad por referencia. Los agentes tensioactivos hidrófilos útiles en esta invención pueden contener un solo agente tensioactivo o cualquier combinación de agentes tensioactivos adecuados. El agente tensioactivo (o agentes tensioactivos) exacto(s) seleccionado(s) dependerá(n) del pH de la composición y de los otros componentes presentes.

Son también útiles en esta invención agentes tensioactivos catiónicos, especialmente compuestos cuaternarios de dialquilamonio o "quats", ejemplos de los cuales se describen en la Patente EE.UU. No. 5,151,209; la Patente EE.UU. No. 5,151,210; la Patente EE.UU. No. 5,120,532; la Patente EE.UU. No. 4,387,090; la Patente EE.UU. No. 3,155,591; la Patente EE.UU. No. 3,929,678; la Patente EE.UU. No. 3,959,461; McCutcheon's Detergents & Emulsifiers, (edición Norteamericana 1979) M.C. Publishing Co.; y Schwartz, et al., Surface Active Agents, Their Chemistry y Technology, New York: Interscience Publishers, 1949; cuyas descripciones se incorporan en esta memoria por referencia. Los agentes tensioactivos catiónicos útiles en esta invención incluyen sales catiónicas de amonio tales como las que tienen la fórmula:



en donde R_1 es un grupo alquilo que tiene desde aproximadamente 12 a aproximadamente 30 átomos de carbono, o un grupo aromático, arilo o alcarilo que tiene desde aproximadamente 12 a aproximadamente 30 átomos de carbono; R^2, R^3, y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene desde aproximada-

mente 1 a aproximadamente 22 átomos de carbono, o grupos aromáticos, arilo o alcarilo que tienen desde aproximadamente 12 a aproximadamente 22 átomos de carbono; y X es cualquier anión compatible, seleccionado preferiblemente de cloruro, bromuro, yoduro, acetato, fosfato, nitrato, sulfato, metil-sulfato, etil-sulfato, tosilato, lactato, citrato, glicolato, y mixturas de los mismos. Adicionalmente, los grupos alquilo de R^1, R^2, R^3, y R^4 pueden contener también enlaces éster y/o éter, o sustituyentes de grupos hidroxi o amino (v.g., los grupos alquilo pueden contener restos de polietilenglicol y polipropilenglicol).

Más preferiblemente, R_1 es un grupo alquilo que tiene desde aproximadamente 12 a aproximadamente 22 átomos de carbono; R_2 se selecciona de H o un grupo alquilo que tiene desde aproximadamente 1 a aproximadamente 22 átomos de carbono; R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H o un grupo alquilo que tiene desde aproximadamente 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono; y X es como se describe anteriormente.

De modo todavía más preferible, R_1 es un grupo alquilo que tiene desde aproximadamente 12 a aproximadamente 22 átomos de carbono; R_2, R_3 y R_4 se seleccionan de H o un grupo alquilo que tiene desde aproximadamente 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono; y X es como se describe anteriormente.

Como alternativa, otros emulsionantes catiónicos útiles incluyen amino-amidas, en donde en la estructura anterior, R_1 es alternativamente $R_5CONH\text{-}(CH_2)_n$, en donde R_5 es un grupo alquilo que tiene desde aproximadamente 12 a aproximadamente 22 átomos de carbono, y n es un número entero desde aproximadamente 2 a aproximadamente 6, de modo más preferible desde aproximadamente 2 a aproximadamente 4, y con más preferencia todavía desde aproximadamente 2 a aproximadamente 3. Ejemplos no limitantes de estos emulsionantes catiónicos incluyen cloruro-fosfato de estearamidopropil PG-dimonio, cloruro de behenamidopropil-PG-dimonio, etosulfato de estearamidopropil-etildimonio, cloruro de estearamidopropil-dimetil(miristil-acetato)amonio, tosilato de estearamidopropil-dimetil-cetearil-amonio, cloruro de estearamidopropil-dimetil-amonio, lactato de esteramidopropil-dimetilamonio, y mixturas de los mismos. Se prefiere especialmente cloruro de behenamidopropil-PG-dimonio.

Ejemplos no limitantes de agentes tensioactivos catiónicos de sales de amonio cuaternario incluyen los seleccionados de cloruro de cetil-amonio, bromuro de cetilamonio, cloruro de laurilamonio, bromuro de laurilamonio, cloruro de estearilamonio, bromuro de estearilamonio, cloruro de cetil-dimetilamonio, bromuro de cetil-dimetilamonio, cloruro de lauril-dimetilamonio, bromuro de lauril-dimetilamonio, cloruro de estearil-dimetilamonio, bromuro de estearil-dimetilamonio, cloruro de cetil-trimetil-amonio, bromuro de cetil-trimetil-amonio, cloruro de lauril-trimetil-amonio, bromuro de lauril-trimetil-amonio, cloruro de estearil-trimetil-amonio, bromuro de estearil-trimetil-amonio, cloruro de lauril-dimetil-amonio, cloruro de estearil-dimetil-cetil disebo-dimetil-amonio, cloruro de dicetil-amonio, bromuro de dicetil-amonio, cloruro de dilauril-amonio, bromuro de dilauril-amonio, cloruro de diestearil-amonio, bromuro de diestearil-amonio, cloruro de dicetil metil-amonio, bromuro de dicetil metil-amonio, cloruro de dilauril metil-amonio, bromuro de dilauril metil-amonio, cloruro de diestearil metil-amonio, bromuro de diestearil metil-amonio, y mixturas de los mismos. Sales adicionales de amonio cuaternario incluyen aquéllas en las cuales la cadena de carbonos alquilo C_{12} a C_{30} se deriva de un ácido graso de sebo o de un ácido graso de coco. El término "sebo" se refiere a un grupo alquilo derivado de ácidos grasos de sebo (usualmente ácidos grasos de sebo hidrogenados), que tienen generalmente mixturas de cadenas alquilo en el intervalo C_{16} a C_{18}. El término "coco" hace referencia a un grupo alquilo derivado de un ácido graso de coco, que tienen generalmente mixturas de cadenas alquilo en el intervalo C_{12} a C_{14}. Ejemplos de sales de amonio cuaternario derivadas de estas fuentes de sebo y coco incluyen cloruro de disebo-dimetilamonio, metilsulfato de disebo-dimetilamonio, cloruro de di(sebo hidrogenado)-dimetilamonio, acetato de di(sebo hidrogenado)-dimetilamonio, fosfato de disebo-dipropil-amonio, nitrato de disebo-dimetil-amonio, cloruro de di(cocoalquil)dimetil-amonio, bromuro de di(cocoalquil)dimetil-amonio, cloruro de sebo-amonio, cloruro de cocoamonio, cloruro-fosfato de estearamidopropil PG-dimonio, etosulfato de estearamidopropil-etildimonio, cloruro de estearamidopropil-dimetil-(miristil-acetato)-amonio, tosilato de estearamidopropil- dimetil -cetearil-amonio, cloruro de estearamidopropil-dimetil-amonio, lactato de estearamidopropil-dimetil-amonio, y mixturas de los mismos. Un ejemplo de un compuesto de amonio cuaternario que tiene un grupo alquilo con un enlace éster es cloruro de diseboil-oxietil-dimetilamonio.

Agentes tensioactivos catiónicos más preferidos son los seleccionados de cloruro de behenamidopropil- PG-dimonio, cloruro de dilauril-dimetil-amonio, cloruro de diestearil-dimetil-amonio, cloruro de dimiristil-dimetil-amonio, cloruro de dipalmitil-dimetil-amonio, cloruro de diestearil-dimetil-amonio, cloruro-fosfato de estearamidopropil-PG-dimonio, etosulfato de estearamidopropil-etildiamonio, cloruro de estearamidopropil-dimetil-(miristil-acetato)-amonio, tosilato de estearamidopropil-dimetil-cetearil-amonio, cloruro de estearamidopropil-dimetil-amonio, lactato de estearamidopropil-dimetil-amonio, y mixturas de los mismos.

Agentes tensioactivos catiónicos todavía más preferidos son los seleccionados de behenamidopropil PG dimonio cloruro, dilauril-dimetil-amonio cloruro, diestearil-dimetil-amonio cloruro, dimiristil-dimetil-amonio cloruro, dipalmitil-dimetil-amonio cloruro, y mixturas de los mismos.

Una combinación preferida de agente tensioactivo catiónico y agente estructurante es cloruro de behenamidopropil-PG-dimonio y/o alcohol behenílico, en donde la ratio está optimizada preferiblemente de modo que se mantenga o se mejore la estabilidad física y química, especialmente cuando una combinación de este tipo contiene disolventes iónicos y/o fuertemente polares. Esta combinación es especialmente útil para el suministro de agentes de protección contra el sol tales como óxido de cinc y metoxicinamato de octilo.

Una gran diversidad de agentes tensioactivos aniónicos son también útiles en esta invención. Véase, v.g., la Patente EE.UU. No. 3.929.678, concedida a Laughlin et al., expedida el 30 de diciembre de 1975, que se incorpora en esta memoria en su totalidad por referencia. Ejemplos no limitantes de agentes tensioactivos aniónicos incluyen los isetionatos de alcoílo, y los alquil- y alquiléter-sulfatos. Los isetionatos de alcoílo tienen típicamente la fórmula $RCO-OCH_2CH_2SO_3M$, en donde R es alquilo o alquenilo desde aproximadamente 10 a aproximadamente 30 átomos de carbono, y M es un catión soluble en agua tal como amonio, sodio, potasio y trietanolamina. Ejemplos no limitantes de estos isetionatos incluyen los isetionatos de alcoílo seleccionados de cocoil-isetionato de amonio, cocoil-isetionato de sodio, lauroil-isetionato de sodio, estearoil-isetionato de sodio, y mixturas de los mismos.

Los alquil- y alquiléter-sulfatos tienen típicamente las fórmulas respectivas $ROSO_3M$ y $RO(C_2H_4O)_xSO_3M$, en donde R es alquilo o alquenilo desde aproximadamente 10 a aproximadamente 30 átomos de carbono, x es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 10, y M es un catión soluble en agua tal como amonio, sodio, potasio y trietanolamina. Otra clase adecuada de agentes tensioactivos aniónicos son las sales solubles en agua de los productos de reacción orgánicos de ácido sulfúrico de la fórmula general:

$$R\text{-}SO_3\text{-}M$$

en donde R_1 se selecciona del grupo que incluye una cadena lineal o ramificada, un radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene desde aproximadamente 8 a aproximadamente 24, con preferencia aproximadamente 10 a aproximadamente 16, átomos de carbono; y M es un catión. Otros agentes tensioactivos aniónicos sintéticos incluyen la clase designada como succinamatos, olefin-sulfonatos que tienen aproximadamente 12 a aproximadamente 24 átomos de carbono, y β-alquiloxi-alcano-sulfonatos. Ejemplos de estos materiales son laurilsulfato de sodio y laurilsulfato de amonio.

Otros materiales aniónicos útiles en esta invención son los jabones (es decir, sales de metal alcalino, v.g., sales de sodio o potasio) de ácidos grasos, que tienen por regla general desde aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono, con preferencia desde aproximadamente 10 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Los ácidos grasos utilizados en la fabricación de los jabones pueden obtenerse de fuentes naturales tales como, por ejemplo, glicéridos derivados de plantas o animales (v.g., aceite de palma, aceite de coco, aceite de soja, aceite de ricino, sebo, manteca de cerdo, etc.). Los ácidos grasos pueden prepararse también por síntesis. Los jabones se describen con mayor detalle en la Patente EE.UU. No. 4.557.853.

Los agentes tensioactivos anfóteros y de ion dipolar son útiles también en esta invención. Ejemplos de agentes tensioactivos anfóteros y de ion dipolar que pueden utilizarse en las composiciones de la presente invención son aquéllos que se describen ampliamente como derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias, en los cuales el radical alifático puede ser de cadena lineal o ramificada y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene desde aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de carbono (preferiblemente C_8-C_{18}) y uno contiene un grupo aniónico solubilizante en agua, v.g., carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato, o fosfonato. Ejemplos son alquil-iminoacetatos, e iminodialcanoatos y aminoalcanoatos de las fórmulas $RN[(CH_2)_mCO_2M]_2$ y $RNH(CH_2)_mCO_2M$ en donde m es de 1 a 4, R es un alquilo o alquinilo C_8-C_{22}, y M es H, metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio o alcanolamonio. Se incluyen también derivados de imidazolinio y amonio. Ejemplos específicos de agentes tensioactivos anfóteros adecuados incluyen 3-dodecil-aminopropionato de sodio, 3-dodecil-aminopropanosulfonato de sodio, N-alquiltaurinas tales como la preparada por reacción de dodecilamina con isetionato de sodio de acuerdo con la doctrina de la Patente U.S. No. 2.658.072 que se incorpora en esta memoria en su totalidad por referencia; ácidos N-alquilo superior-aspárticos tales como los producidos de acuerdo con la doctrina de la Patente U.S. No. 2.438.091 que se incorpora en esta memoria en su totalidad por referencia; y los productos vendidos bajo el nombre comercial "Miranol" y descritos en la Patente U.S. No. 2.528.378, que se incorpora en esta memoria en su totalidad por referencia. Otros ejemplos de compuestos anfóteros útiles incluyen fosfatos, tales como cloruro-fosfato de coamidopropil PG-dimonio (disponible comercialmente como Monaquat PTC, de Mona Corp.).

Otros agentes tensioactivos anfóteros o de ion dipolar útiles en esta invención incluyen betaínas. Ejemplos de betaínas incluyen las alquilbetaínas superiores, tales como coco-dimetil-carboximetil-betaína, lauril-dimetil-carboximetil-betaína, lauril-dimetil-alfacarboxietil-betaína, cetil-dimetil-carboximetil-betaína, cetil-dimetil-betaína (disponible como Lonzaine 16SP de Lonza Corp.), lauril-bis-(2-hydroxietil)carboximetil-betaína, estearil-bis-(2-hidroxipropil)-carboximetil-betaína, oleil-dimetil-gamma-carboxipropil-betaína, lauril-bis-(2-hidroxipropil)alfa-carboxietil-betaína, coco-dimetil-sulfopropil-betaína, estearil-dimetil-sulfopropil-betaína, lauril-dimetil-sulfoetil-betaína, lauril-bis-(2-hydroxietil)sulfopropil-betaína, y amidobetaínas y amidosulfobetaínas (en donde el radical $RCONH(CH_2)_3$ está unido al átomo de nitrógeno de la betaína), oleil-betaína (disponible como Velvetex OLB-50 anfótero de Henkel), y cocamidopropil-betaína (disponible como Velvetex BK-35 y BA-35 from Henkel).

Otros agentes tensioactivos anfóteros y de ion dipolar útiles incluyen las sultaínas e hidroxisultaínas tales como cocoamidopropil-hidroxisultaína (disponible como Mirataína CBS de Rhone-Poulenc), y los alcanoil-sarcosinatos correspondientes a la fórmula $RCON(CH_3)CH_2CH_2CO_2M$ en donde R es alquilo o alquenilo desde aproximadamente 10 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y M es un catión soluble en agua tal como amonio, sodio, potasio y trialcanolamina (v.g., trietanolamina), un ejemplo preferido de los cuales es lauroil-sarcosinato de sodio.

Cuando el agente tensioactivo utilizado es un compuesto que contiene nitrógeno cuaternario ("quat") o de hecho cuando se utiliza un material quat en composiciones o productos de acuerdo con realizaciones preferidas de la invención, puede utilizarse la actividad catiónica como medida de la cantidad de quat utilizada realmente.

La actividad catiónica es apropiada para discusión en el contexto de los quats. La actividad catiónica puede medirse por varios métodos fácilmente comprendidos por los expertos en la técnica. Un método de este tipo utiliza una solución estandarizada de un material aniónico, tal como lauril-sulfato de sodio. Este material se añade a la solución que contiene el quat hasta que se ha alcanzado la complejación total de los cationes del quat (el punto final). El punto final puede medirse potenciométricamente o por el uso de indicadores de color.

Tests típicos implican titulación de una muestra del quat, disuelta usualmente en un disolvente, con la solución estandarizada de laurilsulfato de sodio hasta que se alcanza el punto final. Como se describe en la Solicitud de Patente U.S. No. 09/438631 también en tramitación y cedida al mismo cesionario, que se incorpora por referencia en esta memoria en su totalidad, una vez que se alcanza el punto final, la actividad catiónica puede calcularse de acuerdo con la fórmula siguiente:

$$\%\ \text{actividad catiónica} = \frac{mL \times N \times MW \times 100}{S.wt. \times 1000}$$

donde:

ml = el número de mililitros de material aniónico

N = la normalidad de la solución utilizada

MW = el peso molecular equivalente del quat que se analiza

S. wt. = el peso de la muestra en gramos

Para información adicional en relación con la metodología para la medición de la actividad catiónica, véase W. Schempp y H. T. Trau, Wochenblatt fur Papierfabrikation 19, 1981, páginas 726-732, o J. P. Fischer y K. Lohr, Organic Coatings Science Technology, Volume 8, páginas 227-249, Marcel Dekker, Inc. abril 1986), incorporados ambos en esta memoria en su totalidad por referencia. Si bien se prefiere el uso de materias primas quat que tengan una actividad catiónica alta (actividad de al menos aproximadamente 35%, de modo más preferible al menos aproximadamente 50%), se contempla también el uso de actividades catiónicas menores, particularmente en productos acabados en los cuales la actividad catiónica total puede ser menor que 25%, menor que 10% e incluso menor que 5%.

(3) Agua

La emulsión preferida de aceite en agua contiene desde aproximadamente 25% a aproximadamente 98%, con preferencia desde aproximadamente 65% a aproximadamente 95%, de modo más preferible desde aproximadamente 70% a aproximadamente 90% de agua referido a peso del vehículo tópico.

La fase hidrófoba se dispersa en la fase acuosa continua. La fase hidrófoba puede contener materiales insolubles o parcialmente solubles en agua tales como se conocen en la técnica, incluyendo pero sin carácter limitante las siliconas descritas en esta memoria con referencia a emulsiones de silicona en agua, y otros aceites y lípidos tales como los arriba descritos con referencia a emulsiones.

Las composiciones tópicas de la presente invención, con inclusión pero sin carácter limitante de lociones y cremas, pueden contener un emoliente dermatológicamente aceptable. Tales composiciones contienen con preferencia desde aproximadamente 1% a aproximadamente 50% del emoliente. Como se utiliza en esta memoria, "emoliente" se refiere a un material útil para la prevención o el alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel. Una gran diversidad de emolientes adecuados se conocen y pueden utilizarse en esta invención. Sagarin, Cosmetics Science and Technology, 2ª edición, vol. 1, pp. 32-43 (1972), incorporado en esta memoria por referencia, contiene numerosos ejemplos de materiales adecuados como emoliente. Un emoliente preferido es glicerina. La glicerina se utiliza preferiblemente en una cantidad que va desde o aproximadamente 0,001 a o aproximadamente 30%, de modo más preferible desde o aproximadamente 0,01 a o aproximadamente 20%, y todavía más preferiblemente desde o aproximadamente 0,1 a o aproximadamente 10%, v.g., 5%.

Ejemplos de emolientes adecuados incluyen alquilésteres C_8-C_{30} de ácidos carboxílicos C_8-C_{30}; diol-monoésteres y diésteres C_1-C_6 de ácidos carboxílicos C_8-C_{30}; monoglicéridos, diglicéridos, y triglicéridos de ácidos carboxílicos C_8-C_{30}, ésteres de colesterol de ácidos carboxílicos C_8-C_{30}, colesterol, e hidrocarburos. Ejemplos de estos materiales incluyen adipato de diisopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, palmitato de etilhexilo, neopentanoato de isodecilo, benzoatos de alcoholes C_{12-15}, maleato de dietilhexilo, butil-éter PPG-14, propionato de miristil-éter PPG-2, ricinoleato de cetilo, estearato de colesterol, isoestearato de colesterol, acetato de colesterol, aceite de jojoba, manteca de cacao, manteca de Shea, lanolina, ésteres de lanolina, aceite mineral, petrolatum, e hidrocarburos C_{16}-C_{30} lineales y ramificados.

Son también útiles alcoholes C_8-C_{30} grasos de cadena lineal y ramificada, por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol etenílico, alcohol cetílico, alcohol isocetílico, y mixturas de los mismos. Ejemplos de otros emolientes adecuados se describen en la Patente U.S. No. 4.919.934, que se incorpora en esta memoria en su totalidad por referencia.

Otros emolientes adecuados son diversos éteres, diéteres, ésteres, diésteres, y triésteres alcoxilados. Ejemplos de éteres alcoxilados adecuados incluyen PPG-10 butil-éter, PPG-11 butil-éter, PPG-12 butil-éter, PPG-13 butil-éter, PPG-14 butil-éter, PPG-15 butil-éter, PPG-16 butil-éter, PPG-17 butil-éter, PPG-18 butil-éter, PPG -19 butil-éter, PPG-20 butil-éter, PPG-22 butil-éter, PPG-24 butil-éter, PPG-30 butil-éter, PPG-11 estearil-éter, PPG-15 estearil-éter, PPG-10 oleil-éter, PPG-7 lauril-éter, PPG-30 isocetil-éter, PPG-10 gliceril-éter, PPG-15 gliceril-éter, PPG-10 butilenglicol-éter, PPG-15 butilenglicol-éter, PPG-27 gliceril-éter, PPG-30 cetil-éter, PPG-28 cetil-éter, PPG-10 cetil-éter, PPG-10 hexilenglicoléter, PPG-15 hexilenglicoléter, PPG-10 1,2,6-hexanotrioléter, PPG-15 1,2,6-hexanotrioléter, y mixturas de los mismos.

Ejemplos de diéteres alcoxilados incluyen PPG-10 1,4-butanodiol diéter, PPG-12 1,4-butanodiol diéter, PPG-14 1,4-butanodiol diéter, PPG-2 butanodiol diéter, PPG-10 1,6-hexanodiol diéter, PPG-12 1,6-hexanodiol diéter, PPG-14 hexanodiol diéter, PPG-20 hexanodiol diéter, y mixturas de los mismos. Se prefieren los seleccionados del grupo constituido por PPG-10 1,4-butanodiol diéter, PPG-12 1,4-butanodiol diéter, PPG-10 1,6-hexanodiol diéter, y PPG-12 hexanodiol diéter, y mixturas de los mismos.

Ejemplos de diésteres y triésteres alcoxilados adecuados se describen en la Patentes U.S. Núms. 5.382.377, 5.455.025 y 5.597.555, asignadas a Croda Inc., e incorporadas en esta memoria por referencia.

Lípidos adecuados incluyen alcoholésteres C8-C20 de monosorbitán, C8-C20 alcohol-diésteres de sorbitán, C8-C20 alcohol-triésteres de sorbitán, C8-C20 alcohol-monoésteres de sacarosa, C8-C20 alcoholdiésteres de sacarosa, C8-C20 alcohol-triésteres de sacarosa, y ésteres de alcoholes grasos C8-C20 con C2-C62 hidroxiácidos. Ejemplos de lípidos específicos adecuados son diisoestearato de sorbitán, dioleato de sorbitán, diestearato de sorbitán, isoestearato de sorbitán, laurato de sorbitán, oleato de sorbitán, palmitato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, sesquiestearato de sorbitán, estearato de sorbitán, triisoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, triestearato de sorbitán, cocoato de sacarosa, dilaurato de sacarosa, diestearato de sacarosa, laurato de sacarosa, miristato de sacarosa, oleato de sacarosa, palmitato de sacarosa, ricinoleato de sacarosa, estearato de sacarosa, tribehenato de sacarosa, triestearato de sacarosa, lactato de miristilo, lactato de estearilo, lactato de isoestearilo, lactato de cetilo, lactato de palmitilo, lactato de cocoílo, y mixturas de los mismos.

Otros emolientes adecuados incluyen aceite mineral, petrolatum, colesterol, dimeticona, dimeticonol, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol behenílico, adipato de diisopropilo, miristato de isopropilo, miristato de miristilo, ricinoleato de cetilo, diestearato de sorbitán, dilaurato de sorbitán, estearato de sorbitán, laurato de sorbitán, laurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa, isoestearil-lactilato de sodio, pidolato de laurilo, PPG-14 butil-éter, PPG-15 estearil-éter, y mixturas de los mismos.

Las lociones y cremas de acuerdo con la presente invención contienen generalmente un sistema vehículo en solución y uno o más emolientes. Las lociones y cremas contienen por regla general desde aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, con preferencia desde aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, de emoliente; desde aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, con preferencia desde aproximadamente 60% a aproximadamente 80% de agua; y la mixtura de tetrapéptido y tripéptido y el agente activo (o agentes activos) de cuidado de la piel opcionales adicionales en las cantidades arriba descritas. Las cremas son generalmente más espesas que las lociones debido a niveles mayores de emolientes o niveles mayores de espesantes.

Los ungüentos de la presente invención pueden contener una base vehículo simple de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semisólidos (oleaginosos); bases de absorción del ungüento que absorben agua para formar emulsiones; o vehículos solubles en agua, v.g., un vehículo en solución soluble en agua. Los ungüentos pueden contener además un agente espesante, tal como se describe en Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2ª edición, vol. 1, pp. 72-73 (1972), que se incorpora en esta memoria por referencia, y/o un emoliente. Por ejemplo, un ungüento puede contener desde aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de un emoliente; desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% de un agente espesante; y la mixtura de tetrapéptido y tripéptido y el agente (o agentes) activo(s) de cuidado de la piel opcional(es) adicional(es) en las cantidades arriba descritas.

Las composiciones de esta invención útiles para limpieza ("limpiadores") se formulan con un vehículo adecuado, v.g., como se ha descrito arriba, y contienen preferiblemente, además de la mixtura de tetrapéptido y tripéptido y el agente activo (o agentes activos) de cuidado de la piel opcional(es) adicional(es) en las cantidades arriba descritas, desde aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, de modo más preferible desde aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de un agente tensioactivo dermatológicamente aceptable. El agente tensioactivo se selecciona convenientemente de agentes tensioactivos aniónicos, no iónicos, de ion dipolar, anfóteros y anfolíticos, así como mixturas de estos agentes tensioactivos. Tales agentes tensioactivos son bien conocidos por los expertos en la técnica de la detergencia. Ejemplos no limitantes de agentes tensioactivos posibles incluyen isocetet-20, metil-cocoil-taurato de sodio, metil-oleoil-taurato de sodio, y laurilsulfato de sodio. Véase la Patente U.S. No. 4.800.197, concedida a Kowcz et al., expedida el 24 de enero de 1989, que se incorpora en esta memoria en su totalidad por

referencia, para agentes tensioactivos ilustrativos útiles en esta invención. Ejemplos de una gran diversidad de agentes tensioactivos adicionales útiles en esta invención se describen en McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition (1986), publicado por Allured Publishing Corporation. Las composiciones limpiadoras pueden contener opcionalmente, en sus niveles establecidos en la técnica, otros materiales que se utilizan convencionalmente en composiciones limpiadoras.

La forma física de las composiciones limpiadoras no es crítica. Las composiciones pueden formularse, por ejemplo, como barras de tocador, líquidos, champús, geles de baño, acondicionadores del cabello, tónicos capilares, pastas, o espumas. Las composiciones limpiadoras que se eliminan por lavado, tales como los champús, requieren un sistema de suministro adecuado para depositar niveles suficientes de agentes activos sobre la piel y el cuero cabelludo. Un sistema de suministro preferido implica el uso de complejos insolubles. Para una descripción más completa de tales sistemas de suministro, véase la Patente U.S. No. 4.835.148, de Barford et al., expedida el 30 de mayo de 1989.

Como se utiliza en esta memoria, el término "base" se refiere a un cosmético para la piel líquido, semilíquido, semisólido, o sólido que incluye, pero sin carácter limitante, lociones, cremas, geles, pastas, pastillas, y análogos. Típicamente, la base se utiliza sobre una gran área de la piel, tal como sobre la cara, para proporcionar un aspecto particular. Las bases se utilizan típicamente para proporcionar una base adherente para cosméticos coloreados tales como carmín, colorete, polvo y análogos, y tienden a ocultar imperfecciones de la piel e impartir a la piel un aspecto liso y uniforme. Las bases de la presente invención incluyen un vehículo dermatológicamente aceptable y pueden incluir ingredientes convencionales tales como aceites, colorantes, pigmentos, emolientes, fragancias, ceras, estabilizadores, y análogos. Portadores ilustrativos y otros ingredientes de este tipo que son adecuados para uso en esta invención se describen, por ejemplo, en la Solicitud PCT WO 96/33689, concedida a Canter, et al., publicada en 31 de octubre de 1996 y la patente de Reino Unido GB 2.274.585, expedida en 3 de agosto de 1994.

Una realización preferida contiene el tetrapéptido Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3), sus análogos y sus N-acilderivados, el tripéptido Gly-His-Lys, sus análogos y sus N-acil-derivados, y un vehículo dermatológicamente aceptable. Y particularmente, la composición puede contener el N-acil-tetrapéptido N-Palmitoil-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3), el N-acil-tripéptido N-Palmitoil-Gly-His-Lys, y un vehículo dermatológicamente aceptable.

Cuando se incluyen en las presentes composiciones, los péptidos adicionales se incluyen preferiblemente en cantidades que van desde aproximadamente 0,1 ppm (0,00001%) a aproximadamente 5000 ppm (0,5%), con preferencia desde aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 100 ppm (0,01%), referido a peso de la composición. Las composiciones de la invención pueden incluir también un agente de marcación del cabello para impartir beneficios de estilización después de aplicación al cabello. Los polímeros de marcación del cabello pueden ser homopolímeros, copolímeros, terpolímeros, etc. Por conveniencia en la descripción de los polímeros de esta invención, puede hacerse referencia a las unidades monómeras presentes en los polímeros como los monómeros de los cuales pueden derivarse aquéllas. Los monómeros pueden ser iónicos (v.g., aniónicos, catiónicos, anfóteros, de ion dipolar) o no iónicos.

Ejemplos de monómeros aniónicos incluyen monómeros de ácidos carboxílicos insaturados tales como ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maleico, semiéster de ácido maleico, ácido itacónico, ácido fumárico, y ácido crotónico; semiésteres de un anhídrido de ácido polibásico insaturado tales como anhídrido succínico, anhídrido ftálico o análogos con un acrilato y/o metacrilato que contiene grupo hidroxilo tales como acrilato de hidroxietilo y metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo y análogos; monómeros que tienen un grupo ácido sulfónico tales como ácido estirenosulfónico, acrilato y metacrilato de sulfoetilo, y análogos; y monómeros que tienen un grupo ácido fosfórico tales como acrilato y metacrilato de ácido fosfooxietílico, acrilato y metacrilato de 3-cloro-2-ácido fosfooxipropílico, y análogos. Ejemplos de monómeros catiónicos incluyen monómeros derivados de ácido acrílico o ácido metacrílico, y un producto cuaternizado de epihalohidrina de una trialquilamina que tiene 1 a 5 átomos de carbono en el alquilo tal como cloruro de (met)acriloxipropiltrimetilamonio y bromuro de (met)acriloxipropiltrietilamonio; derivados amínicos de ácido metacrílico o derivados amínicos de metacrilamida derivados de ácido metacrílico o metacrilamida y una dialquilalcanolamina que tiene grupos alquilo C_1-C_6 tales como (met)acrilato de dimetilaminoetilo, (met)acrilato de dietilaminoetilo, (met)acrilato de dimetilaminopropilo, o dimetilaminopropil-(met)acrilamida.

Ejemplos de los monómeros anfóteros incluyen derivados de ion dipolar de los derivados amínicos arriba mencionados de ácidos (met)acrílicos o los derivados amínicos de (met)acrilamida tales como (met)acrilato de dimetilaminoetilo, dimetilaminopropil(met)acrilamida por una sal de ácido graso halogenado tal como monocloroacetato de potasio, monobromopropionato de sodio, una sal de aminometilpropanol del ácido monocloroacético, sales de trietanolamina de ácido monocloroacético y análogos; y derivados amínicos de ácido (met)acrílico o (met)acrilamida, como se ha expuesto anteriormente, modificadas con propanosultona.

Ejemplos de monómeros no iónicos son ésteres de ácido acrílico o metacrílico de alcoholes C_1-C_{24} tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-metil-1-butanol, 1-metil-butanol, 3-metil-1-butanol, 1-metil-1-pentanol, 2-metil-pentanol, 3-metil-1-pentanol, t-butanol, ciclohexanol, 2-etil-1-butanol, 3-heptanol, alcohol bencílico, 2-octanol, 6-metil-1-heptanol, 2-etil-1-hexanol, 3,5-dimetil-1-hexanol, 3,5,5-trimetil-1-hexanol, 1-decanol, 1-dodecanol, 1-hexadecanol, 1-octadecanol, estireno, cloroestireno, vinil-ésteres tales como acetato de vinilo, cloruro de vinilo, cloruro de vinilideno, acrilonitrilo, alfa-metilestireno, t-

butilestireno, butadieno, ciclohexadieno, etileno, propileno, vinil-tolueno, (met)acrilato de alcoxialquilo, (met)acrilato de metoxietilo, (met)acrilato de butoxietilo, acrilato de alilo, metacrilato de alilo, acrilato y metacrilato de ciclohexilo, acrilato y metacrilato de oleílo, acrilato y metacrilato de bencilo, acrilato y metacrilato de tetrahidrofurfurilo, di-acrilato y –metacrilato de etilenglicol, di-acrilato y –metacrilato de 1,3-butilenglicol, diacetonacrilamida, (met)acrilato de isobornilo, metacrilato de n-butilo, metacrilato de isobutilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de metilo, acrilato de t-butilo, metacrilato de t-butilo, y mixturas de los mismos.

Ejemplos de polímeros aniónicos de estilización del cabello son copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico, terpolímeros de acetato de vinilo, ácido crotónico y un vinil-éster de un ácido monocarboxílico alifático saturado ramificado en alfa, tales como neodecanoato de vinilo; y copolímeros de metil-vinil-éter y anhídrido maleico, copolímeros y terpolímeros acrílicos que contienen ácido acrílico o ácido metacrílico.

Ejemplos de polímeros catiónicos de estilización del cabello son copolímeros de monómeros de acrilato aminofuncionales tales como monómeros de alquil-acrilato o metacrilato de alquilamino inferior tales como aminoetilmetacrilato de dimetilo con monómeros compatibles tales como N-vinilpirrolidona o metacrilatos de alquilo tales como metacrilato de metilo y metacrilato de etilo y acrilatos de alquilo tales como acrilato de metilo y acrilato de butilo.

Las composiciones de la invención pueden incluir también una amplia gama de ingredientes diversos. Algunos ingredientes diversos adecuados utilizados comúnmente en la industria de los cosméticos y del cuidado personal se describen en The CTFA Cosmetic Ingredient Handbook (9ª edición, 2002), que se incorpora por referencia en esta memoria. Estos ingredientes se utilizarán en cantidades que son convencionales.

Composiciones

La forma física de las composiciones de acuerdo con la invención no es importante: cremas, lociones, ungüentos, geles, emulsiones, dispersiones, soluciones, suspensiones, limpiadores, bases, preparaciones anhidras (barras, en particular barras de labios, aceites corporales y aceites de baño), geles de ducha y baño y aguas de tocador, champús y lociones de tratamiento del cuero cabelludo, "esencias" para la piel, sueros, materiales adhesivos o absorbentes, parches transdérmicos, y polvos pueden incorporar todos ellos las mixturas tetrapéptido/tripéptido, sus análogos y derivados de los mismos así como combinaciones de estos compuestos con otros ingredientes adicionales.

Los productos fabricados de acuerdo con la presente invención pueden utilizarse para ayudar a mitigar los signos visibles del envejecimiento, que incluyen todas las manifestaciones visibles exteriormente y perceptibles al tacto así como otros macro- o micro-efectos debidos al envejecimiento de la piel. Tales signos pueden ser inducidos o causados por factores intrínsecos o extrínsecos. El uso en la reducción de estos signos puede ser general o puede ser específico para uso en la reducción de los signos visibles de desarrollo de discontinuidades texturales, estrías en la piel, grietas, hinchazones, grandes poros o irregularidad o rugosidad de la piel, pérdida de elasticidad de la piel, caída, pérdida de firmeza de la piel, pérdida de tirantez de la piel, pérdida de retroceso de la piel después de deformación, manchas, erupciones, amarilleo, regiones hiperpigmentadas de piel, queratosis, diferenciación anormal, hiperqueratinización, elastosis, descomposición del colágeno, marcas de estiramiento, círculos oscuros y análogos.

La presente invención puede utilizarse también para regular una condición de la piel que incluye signos de envejecimiento, círculos oscuros y marcas de estiramiento. Esto incluye retardar, minimizar o prevenir las discontinuidades visibles o sensibles al tacto.

Las composiciones de la presente invención son útiles para prevenir y/o reducir los signos visibles de envejecimiento y/o aumentar la síntesis de colágeno I, y para mejorar el estado de la piel o el cabello humanos y su aspecto. Esto incluye tratamiento preventivo y curativo de la piel. Por ejemplo, tales métodos tienen por objeto engrosar las diversas capas y tejidos de la piel, prevenir el adelgazamiento de la piel, prevenir y/o retardar la aparición de arrugas, mejorar la firmeza y elasticidad de la piel, suavizar y/o alisar los labios, el cabello y las uñas, prevenir y/o aliviar el picor, disminuir las arrugas y estrías finas, disminuir las marcas de estiramiento y los círculos oscuros, y/o estimular la síntesis de colágeno I. Este método de mejora del aspecto de la piel implica aplicar tópicamente a la piel o el cabello una cantidad eficaz de una composición de la presente invención. La cantidad de la composición que se precisa, la frecuencia de aplicación y el periodo de duración del uso dependerán de la cantidad de tetrapéptidos/tripéptidos contenida en la composición y de la combinación específica con otros ingredientes adicionales.

Muy ventajosamente, las composiciones de la invención se aplican a la piel o el cabello, una o dos veces al día, a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, al menos una semana, preferiblemente un mes, incluso más preferiblemente 3 meses, aún más preferiblemente durante al menos aproximadamente 6 meses, y más preferiblemente todavía durante al menos aproximadamente un año.

Las cantidades de la composición y los productos aplicados a la piel por aplicación están comprendidas preferiblemente en el intervalo desde aproximadamente 0,1 mg/cm^2 a aproximadamente 10 mg/cm^2.

Para practicar el método, una composición en la forma de una loción para la piel, crema, gel, espuma, ungüento, pasta, emulsión, spray, acondicionador, tónico, maquillaje cosmético, barra de labios, base, barniz de uñas, loción para después del afeitado o análogos, se aplica a la piel a fin de mantenerse en ella (permanencia). La composición

puede aplicarse manualmente, con ayuda de espátulas, toallitas o útiles cosméticos similares. La misma puede aplicarse también por el uso de un parche oclusivo o semi-oclusivo, o un tejido adhesivo o no adhesivo.

EJEMPLOS

Los ejemplos que siguen describen y demuestran adicionalmente realizaciones comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos se dan exclusivamente para propósitos de ilustración y no deben interpretarse como limitaciones de la presente invención.

Ejemplo 1: Crema de Noche Anti-arrugas

PRODUCTO	Nombre INCI	%
FASE A		
H_2O		70,95
Ultrez 10	Carbomer	0,15
FASE B		
Glicerina	Glicerina	3,50
FASE C		
Volpo S 2	Steareth 2	0,40
Crodafos CES	Alcohol cetearílico, fosfato de dicetilo & fosfato de ceteth 10	4,00
DC 345	Ciclohexasiloxano	2,00
Crodamol OSU	Succinato de dioctilo	7,00
Volpo S 10	Steareth 10	1,20
Nipastat	Parabenes mixtos	0,30
FASE D		
Sorbato	Sorbato	0,10
FASE E		
H_2O		2,50
NaOH 38 %	Hidróxido de sodio	0,30
FASE F		
Perfume	Fragancia	0,10
FASE G		
MATRIXIL 3000	***)**	**3,00**

**) MATRIXIL 3000® es vendido por SEDERMA, 29 rue du chemin vert- BP 33,78612 Le Perray-en-Yvelines cedex France y contiene: butilenglicol, carbomer, Polisorbate-20, N-Palmitoil-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3) y N-Palmitoil-Gly -His-Lys. La concentración del tetrapéptido es 0,005% (p/p) y la concentración del tripéptido es 0,01%; por consiguiente, en el ejemplo citado, la cantidad de tripéptido es 0,0003% y la de*

tetrapéptido 0,00015%.

Esta emulsión se prepara de la manera siguiente: Fase A: se dispersa Ultrez 10 en agua y se deja esponjar durante 20 minutos, se añade luego la Fase B; se calienta a 75ºC. Se calienta por separado la Fase C a 75ºC.

Se mezclan las dos fases con agitación, se homogeneízan, se añade la Fase D, se neutraliza con la Fase E, se enfría hasta alcanzar 30ºC, se añaden luego la Fase F y la Fase G, y se ajusta el pH a ~ 6 con NaOH.

La emulsión resultante sería muy adecuada para piel envejecida frágil, a fin de mejorar las estrías finas, las arrugas y la sequedad, y reducir el enrojecimiento y la irritación.

Ejemplo 2: Disminución de las arrugas alrededor de los ojos (*in vivo*)

Quince mujeres voluntarias de edad avanzada con arrugas alrededor de sus ojos tomaron parte en un estudio acerca del uso de una crema de acuerdo con el Ejemplo No. 1.

Las arrugas alrededor de los ojos se ensayaron por auto-evaluación mediante un cuestionario y por el método estándar de la réplica de piel. Resumidamente, éste consiste en aplicar un polímero a la zona de los ojos que, una vez endurecido, puede desprenderse para revelar un perfil "negativo" de la superficie de la piel. La perfilometría instrumental mide luego la profundidad, longitud y volumen de las arrugas, etc. El producto de crema del Ejemplo No. 1 fue aplicado luego por las panelistas a las áreas diana dos veces al día durante 56 días a un ojo y se aplicó un control sin los péptidos al otro ojo de cada persona. La cantidad aplicada variaba de una persona a otra. Sin embargo, las cantidades utilizadas eran consistentes de un ojo a otro. Las determinaciones de la réplica se condujeron el día 0 y el día 56. Los resultados demostraron una disminución medible en las arrugas de hasta 60% de su profundidad en la zona del ojo a la que se aplicó la formulación del Ejemplo 1. Además, la disminución podía observarse a simple vista, mientras que los sitios tratados con la misma crema desprovista de péptidos no mostraban mejora significativa alguna en los síntomas de envejecimiento cutáneo.

Ejemplo 3: Aumento de la síntesis de colágeno (in vitro)

Se incuban fibroblastos de piel humana durante 72 horas en dos medios de cultivo enriquecidos en vitamina C (1,5 y 15 ppm), en presencia del péptido N-Palmitoil-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3) a dos concentraciones diferentes, 2,5 ppm y 3,6 ppm. Después de esta incubación, se recoge el medio y se evalúa la viabilidad de las células por ensayo MTT. La medida de colágeno se realiza luego por ELISA en cada lisado de células. Los tests se realizaron por triplicado.

En paralelo, deben realizarse controles negativos en las mismas condiciones, pero en ausencia de los péptidos.

Los resultados siguientes, mostrados en la Tabla 2, dan el aumento de síntesis de colágeno comparado con los resultados obtenidos en los tests en blanco (sin péptido):

TABLA 2

	N-Palmitoil-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3) concentraciones	
Vitamina C	2,5 ppm	3,6 ppm
1,5 ppm	+10%	+29%
15 ppm	+27%	+42%

Ejemplo 4: Crema anti-arrugas con actividad de blanqueo de la piel

Ingredientes		**% en peso**
Agua Desionizada	-	qs 100
Carbomer	-	0,10
Sorbato de Potasio	-	0,10
Transcutol	-	3,00
Glicerina	Croda	8,00
Volpo S2 [Steareth 2]	Croda	0,60

Crodafos CES [Alcohol Cetearílico (y) Fosfato de Dicetilo (y) Fosfato de Ceteth10]	Croda	4,00
DC 344 [Ciclometicona]	Dow Corning	2,00
Crodamol GTCC [Triglicérido caprílico/cáprico]	Croda	10,00
Crill 3 [Estearato de Sorbitán]	Croda	1,60
Parabenes Mixtos		0,30
Hidróxido de Sodio 30%		0,35
Agua Desionizada		3,50
MATRIXIL 3000®	**Sederma**	**3,00**
ETIOLINE® [Glicerina (y) Butilenglicol (y) extracto de hoja de *Arcostaphilus uva* y extracto de *Mitracarpus scaber*] *)	**Sederma**	**3,00**

*) ETIOLINE® es un ingrediente de aclaramiento de la piel vendido por SEDERMA (WO 98/05299 del 19 de noviembre de 1996). Esta formulación puede prepararse de acuerdo con los procedimientos reseñados en líneas generales en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5: Crema Anti-Marcas de Estiramiento

Ingredientes		**% en peso**
Parte A		
Agua Desionizada	-	qs 100
Ultrez 10 [Carbomer]	Noveon	0,40
Parte B		
Glicerina	Croda	5,00
Phenova [Fenoxietanol (y) Parabenes Mixtos]	Crodarom	0,80
Parte C		
Crodamol OP [Palmitato de Etilhexilo]	Croda	4,00
Crodacol CS90 [Alcohol Cetearílico]	Croda	0,50
Crodamol ML [Lactato de Miristilo]	Croda	0,30
Crillet 1 [Polisorbato 20]	Croda	1,00
Parte D		
Pemulen TR2 [Acrilatos/Acrilato de Alquilo C10-30 (y) Polímero cruzado]	Noveon	0,20
DC 345 [Ciclometicona]	Dow Corning	2,00
Parte E		
Sorbato de Potasio		0,10
Parte F		
Agua		6,00
Hidróxido de Sodio 38%		0,60
Parte G		

MATRIXIL® 3000	**SEDERMA**	**3,00**
Darutoside (Extracto de *Siegesbeckia orientalis*)	**SEDERMA**	**2,00**

Darutoside es una molécula vendida por SEDERMA para el tratamiento de las marcas de estiramiento.

Esta emulsión se prepara de la manera siguiente: Fase A : se dispersa Ultrez 10 en agua y se deja hinchar durante 20 minutos, se añade luego la Fase B; se calienta a 75ºC. Se calienta la Fase C por separado a 75ºC. Se mezclan las dos fases con agitación, se homogeneíza, se añade la Fase D, se neutraliza con la Fase E, se enfría hasta alcanzar 30°C, se añaden luego la Fase F y la Fase G, y se ajusta el pH a ~6 con NaOH.

Ejemplo 6: Gel hidratante facial

Ingredientes		**% en peso**
Parte A		
Ultrez 10 [Carbomer]	Noveon	0,20
Agua Desionizada	-	qs 100
Parte B		
Glicerina	Croda	3,00
Fenova [Fenoxietanol (y) Parabenes Mixtos]	Crodarom	0,80
Parte C		
Crillet 1 [Polisorbato 20]	Croda	0,50
Parte D		
Sorbato de Potasio	-	0,10
Parte E		
Pemulen TR1 [Acrilatos/Acrilato de Alquilo C10-30	Noveon	0,20
Polímero cruzado]		
DC 345 [Ciclometicona]	Dow Corning	3,00
Parte F		
Agua		4,00
Hidróxido de Sodio 38%		0,40
Parte G		
MATRIXIL® 3000	**SEDERMA**	**3,00**
MOIST-24® [Extracto de Imperata cilindrica (raíz) (y) agua (y) Glicerina (y) PEG-8 (y) Carbomer]	**SEDERMA**	**5,00**

MOIST-24 es un extracto hidratante de plantas vendido por SEDERMA (WO 01/62218 de 30 de agosto de 2001). Esta formulación puede prepararse de acuerdo con los procedimientos reseñados en líneas generales en el Ejemplo 5.

Ejemplo 7: Crema Relajante de Día Anti-envejecimiento

Ingredientes		% en peso
Parte A		
Agua Desionizada	-	qs 100
Ultrez 10 [Carbomer]	Noveon	0,20
Parte B		
Sorbato de Potasio	-	0,10
Parte C		
Butilenglicol	-	2,00
Fenova [Fenoxietanol (y) Parabenes Mixtos]	Crodarom	0,80
Parte D		
Crill 3 [Estearato de Sorbitán]	Croda	1,00
Crillet 3 [Polisorbato 60]	Croda	2,50
DC 200 [Dimeticona]	Dow Corning	2,50
Crodamol TN [Isononanoato de Isotridetilo]	Croda	5
Crodamol GTCC [Triglicérido caprílico/cáprico]	Croda	5,00
Crodamol SS [Ésteres Cetílicos]	Croda	1,00
Super Hartolan [Alcohol Lanolínico]	Croda	0,50
Super Esterol-éster [Ésteres de Colesterol/Lanosterol C_{10}-C_{30}]		0,30
Crodacol CS90 [Alcohol Cetearílico]	Croda	3,00
Parte E		
Agua Desionizada	-	2,50
Hidróxido de Sodio 38%	-	0,25
Parte F		
MATRIXIL® 3000	**SEDERMA**	3,00
CALMOSENSINE® [Butilenglicol (y) agua (y) Laureth-3 (e) Hidroxietilcelulosa (y) Acetil-Dipéptido-1-cetil-éster]	**SEDERMA**	**4,00**

Calmosensine® es un péptido analgésico ofrecido por SEDERMA (WO 98/07744 de 26 de febrero de 1998).

Esta formulación puede prepararse de acuerdo con los procedimientos reseñados en líneas generales en el Ejemplo 5.

Ejemplo 8: Crema para Piel Madura con Isoflavonas

Ingredients		% en peso
Parte A		
Ultrez 10 [Carbomer]	Noveon	0,20
Agua Desionizada	-	qs 100
Parte B		
Glicerina	-	3,50
Parte C		
Sorbato de Potasio	-	0,10
Parte D		
Volpo S10 [Steareth 10]	Croda	1,50
Crodafos CES [Alcohol Cetearílico, Fosfato de Dicetilo (y) Ceteth-10 Fosfato]	Croda	3,50
DC 200 [Dimeticona]	Dow Corning	2,00
Crodamol OSU [Succinato de Dietilhexilo]	Croda	7,00
Parabenes Mixtos	-	0,30
Crill 3 [Estearato de Sorbitán] Croda 0,40		
Parte E		
Hidróxido de Sodio 38%	-	0,20
Agua Desionizada	-	4,00
Parte F		
STEROCARE™ [Extracto de flores de *Trifolium Pratense* (Trébol) (y) Glicerina (y) Butilenglicol (y) Lecitina]	**SEDERMA**	**3,00**
MATRIXIL 3000®	**SEDERMA**	**3,00**

Sterocare® es ofrecido por SEDERMA como ingrediente activo para piel madura (FR 2,769,502 de 14 de abril de 2000, WO 99/18927 de 22 de abril de 1999). Esta formulación puede prepararse de acuerdo con los procedimientos reseñados en líneas generales en el Ejemplo 5.

Ejemplo 9: Tónico capilar contra la pérdida de cabello

Ingredientes		% en peso
Parte A		
Agua desionizada	-	Qs 100
Parte B		
Parabenes Mixtos	-	0,14
Butilenglicol	-	2,00
Parte C		
Pal-Gly-His-Lys		0,0005
Pal-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3)		0,0003
Etanol		10,00
Parte D		
Crillet 1 (Polisorbato 20)	Croda	1,50
Fragancia	-	0,10

Esta formulación puede prepararse de acuerdo con los procedimientos reseñados en líneas generales en el Ejemplo 5.

Ejemplo 10: Loción para tratamiento de los círculos oscuros bajo los ojos

Ingredientes		% en peso
Parte A		
Ultrez 10 [Carbomer]	Noveon	0,20
Agua Desionizada	-	qs 100
Parte B		
Glicerina	-	3,00
Parte C		
Sorbato de Potasio	-	0,10
Parte D		
Volpo S10 [Steareth 10]	Croda	1,50
Crodafos CES [Alcohol Cetearílico, Fosfato de Dicetilo (y) Ceteth-10 Fosfato]	Croda	3,00
DC 200 [Dimeticona]	Dow Corning	2,00
Crodamol OSU [Succinato de Dietilhexilo]	Croda	5,00
Parabenes Mixtos	-	0,30
Crill 3 [Estearato de Sorbitán]	Croda	0,40

Parte E		
Hidróxido de Sodio 38%	-	0,20
Agua Desionizada	-	4,00
Parte F		
Agua		**10,0**
Pal-Gly-His-Lys		**0,0005**
Pal-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3)		**0,00025**
Deferoxamina		**0,001**
Berberina		**0,002**

Esta formulación puede prepararse de acuerdo con los procedimientos reseñados generalmente en el Ejemplo 1 ó 5. La combinación de estos 4 ingredientes está destinada a tratar los círculos oscuros basándose en el hecho de que el formador de quelatos de hierro deferoxamina y la Berberina actúan juntos para eliminar los residuos de hemoglobina, y los péptidos resintetizan el tejido y engrosan la piel. La deferoxamina puede reemplazarse por EDTA, NTA, ácidos hidroxámicos u otros formadores de quelatos de hierro en las cantidades apropiadas para la quelación eficiente del hierro. La Berberina puede reemplazarse por crisina o flavonoides similares para el mismo propósito de estimular la eliminación de bilirrubina.

Ejemplo 11: Gel anti-marcas de estiramiento

Ingredientes		**% en peso**
Parte A		
Agua Desionizada	- qs	100
Parte B		
Butilenglicol	-	5,00
Fenova [Fenoxietanol (y) Parabenes Mixtos]	Crodarom	0,80
Parte C		
Crill 3 [Estearato de Sorbitán]	Croda	1,20
Crillet 3 [Polisorbato 60]	Croda	3,00
DC 200 [Dimeticona]	Dow Corning	2,00
Crodamol IPM [Miristato de Isopropilo]	Croda	5,00
Crodamol W [Heptanoato de Estearilo]	Croda	0,30
Crodamol GTCC [Triglicérido caprílico/cáprico]	Croda	5,00
Crodacol CS90 [Alcohol Cetearílico]	Croda	2,00
Parte D		
Carbopol 980 a 2% [Carbomer]	BF Goodrich	10,00
Parte E		
Sorbato de Potasio	-	0,10
Parte F		
Agua Desionizada	-	2,00
Hidróxido de Sodio	-	0,20

Parte G

Agua	10,0
Pal-Gly-His-Lys	**0,0003**
Pal-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3)	**0,00015**
Rutin	**0,1**
Inhibidor Bowman Birk	**0,0001**

Este gel puede prepararse de la manera siguiente: Se homogeneíza la Parte B y se vierte en la Parte A. Se calienta la Parte (A+B) a 75ºC. Se calientan la Parte C y la Parte D a 75ºC. Se vierte la Parte C en la Parte (A+B) con agitación mediante una hélice; a continuación, se vierte la Parte D en la Parte (A+B+C). Se añaden la Parte F y la Parte E. Se vierte la Parte G a aproximadamente 35ºC.

Tanto Rutin como el Inhibidor Bowman Birk contribuyen a la actividad anti-marcas de estiramiento por permitir la regeneración tisular, inhibir la descomposición de las proteínas y reforzar las reticulaciones de las fibras de colágeno. Los mismos pueden reemplazarse por flavonoides similares o inhibidores de la enzima proteasa, respectivamente.

Ejemplo 12: Regeneración tisular: efectos sinérgicos de los péptidos

El efecto de regeneración tisular de la mixtura de N-Palmitoil-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3) y N-Palmitoil-Gly-His-Lys se estableció por el experimento siguiente:

Se cultivan fibroblastos de piel humana normal en placas de 25 pocillos en DMEM con 10% de FCS durante 24 h, y se lavan luego. Las células recibieron después los productos a testar en un medio DMEM sin FCS que contenía ácido ascórbico. El contacto de las células con el producto se llevó a cabo durante 3 días, después de lo cual se recogieron y congelaron los sobrenadantes. Cada test incluía un control negativo sin disolvente, un disolvente de control y un control positivo (10E-6% de TGF-β). Cada determinación se realizó n = 3. Se hicieron varias repeticiones independientes de los tests. El ensayo de las moléculas de interés se realizó por Elisa (Colágeno I & IV; Fibronectina) y por un método colorimétrico (ácido hialurónico).

Tabla 1: Porcentaje de variación con respecto al disolvente (0,08% DMSO en DMEM): nivel de ácido ascórbico 3 x 10E-4%

		Colágeno 1	**Fibronectina**	**Colágeno IV**	**Ácido Hialurónico**
TGF-β	10E-6%	+91%	+176%	+4%	+43%
Pal KTTKS (SEQ ID NO: 5)	1ppm	+8%	+24%	+6%	+3%
	2ppm	+30%	+20	+12%	+26%
	4ppm	+48%	+74%	+15%	+28%
	8ppm	+93%	+100%	+22%	**+31%**
Pal GQPR (SEQ ID NO: 3)	0,5ppm	+4%	+1%	+5%	-4%
	1,5ppm	-1%	+15%	-8%	+9%
	2,5ppm	+19%	+35%	-5%	-13%
	3,64ppm	+65%	+56%	-14%	-1%
Pal GHK	1ppm	+9%	+8%	+5%	+3%
	3ppm	-11%	+2%	-4%	+11%
	5ppm	+11%	**-15%**	+6%	0%
	7,3ppm	-9%	+13%	-9%	-1%
Combinación	1+0,5	+33%	+1%	-4%	+9%
	3+1,5	+67%	+41%	-10%	+11%
	5+2,5	+63%	+44%	-5%	+27%
	7,3+3,64	+256%	+147%	+20%	+92%

Obsérvese que se utiliza una convención de una sola letra para identificar los aminoácidos de cada péptido. El nivel base, establecido por el control, es 0%. Así pues, la actividad por encima de 0% indica estimulación de una o más de las biomoléculas testadas.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La presente invención concierne a las industrias químicas, médicas, cosméticas y de cuidado personal.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> SEDERMA S.A.

<120> COMPOSICIONES QUE CONTIENEN MIXTURAS DE TETRAPÉPTIDOS Y TRIPÉPTIDOS

<130> SEDERM 1.0-001

<140>
<141>

<160> 10

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 1

Thr Lys Pro Arg
1

<210> 2
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético
<400> 2

Arg Lys Pro Arg
1

<210> 3
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se ha presentado para descripción detallada de uniones de grupos lipídicos y realizaciones preferidas

<400> 3

Gly Gln Pro Arg
1

<210> 4
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 4

Ala Gln Thr Arg
1

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se ha presentado para descripción detallada de uniones de grupos lipídicos y realizaciones preferidas

<400> 5

Lys Thr Thr Lys Ser
1 5

<210> 6
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 6

Tyr Gly Gly Phe
1

<210> 7
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 7

Arg Gly Asp Ser
1

<210> 8
<211> 4
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 8

Arg Ser Arg Lys
1

<210> 9
<211> 5
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Met o Leu

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se ha presentado para descripción detallada de uniones de grupos lipídicos y realizaciones preferidas

<400>> 9

Tyr Gly Gly Phe Xaa
1 5

<210> 10
<211> 6
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se ha presentado para descripción detallada de uniones de grupos lipídicos y realizaciones preferidas

<400>> 10

Val Gly Val Ala Pro Gly
1 5

REIVINDICACIONES

1.- Una composición tópica que comprende:

a) entre 0,00001% y 0,5% p/p de (i) un tetrapéptido **seleccionado de** Gly-Gln-Pro-Arg o un derivado N-acilado del mismo y entre 0,00001% y 1,0% p/p de (ii) un tripéptido **seleccionado de** Gly-His-Lys o un derivado N-acilado del mismo; y

b) al menos un ingrediente adicional.

2.- La composición tópica de la reivindicación 1, en donde dicho tetrapéptido y dicho tripéptido están presentes en una ratio de 50:1 a 1:50.

3.- La composición tópica de la reivindicación 2, en donde dicho tetrapéptido y dicho tripéptido están presentes en una ratio de 10:1 a 1:10.

4.- La composición tópica de la reivindicación 1, en donde dicho tripéptido está presente en una cantidad que es mayor que la cantidad de dicho tetrapéptido en % p/p.

5.- La composición tópica de la reivindicación 1, en donde el derivado N-acilado de dicho tetrapéptido es N-palmitoil-Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 3).

6.- La composición tópica de la reivindicación 1, en donde el derivado N-acilado de dicho tripéptido es N-palmitoil-Gly-His-Lys.

7.- La composición tópica según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en donde dicho ingrediente adicional es adecuado para aplicación a tejido queratínico cuando se incorpora en dicha composición sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, o respuesta alérgica excesivas.

8.- La composición tópica de la reivindicación 7, en donde dicho al menos un ingrediente adicional es un agente limpiador, agente acondicionador del cabello, agente acondicionador de la piel, agente de estilización del cabello, agente anticaspa, promotor del crecimiento del cabello, perfume, agente de protección contra el sol, filtro solar, pigmento, agente hidratante, formador de película, tinte capilar, agente de maquillaje, detergente, producto farmacéutico, agente espesante, emulsionante, humectante, emoliente, agente antiséptico, agente activo desodorante, vehículo dermatológicamente aceptable, agente tensioactivo, abrasivo, absorbente, fragancia, colorante/tinte, aceite esencial, agente de sensación de la piel, astringente, agente anti-acné, agente antiapelmazante, agente antiespumante, antimicrobiano, antioxidante, aglomerante, aditivo biológico, enzima, inhibidor de enzimas, activador de enzimas, coenzima, extracto botánico, ceramida, péptido de adición, agente tampón, agente de aumento de volumen, agente quelante, biocida cosmético, desnaturalizante, astringente farmacéutico, analgésico externo, polímero, quat, agente aumentador de la afinidad, agente opacificante, agente de ajuste del pH, propelente, agente reductor, secuestrante, agente de blanqueo y/o aclaramiento de la piel, agente acondicionador de la piel, agente relajante de la piel y/o de curación de la piel, aloe vera, ácido pantoténico y derivados del mismo, alantoína, bisabolol, glicirricinato dipotásico, agente del tratamiento de la piel, espesante, vitamina y sus derivados.

9.- La composición de la reivindicación 8 que comprende adicionalmente una pluralidad de ingredientes adicionales y en donde al menos uno de dichos ingredientes adicionales es un vehículo dermatológicamente aceptable.

10.- La composición tópica de la reivindicación 8 que comprende adicionalmente los ingredientes adicionales Rutin e Inhibidor Bowman Birk y un vehículo dermatológicamente aceptable.

11.- La composición tópica de la reivindicación 8 que comprende adicionalmente los ingredientes adicionales berberina o crisina y un agente quelante y un vehículo dermatológicamente aceptable.

12.- La composición tópica de la reivindicación 1, en donde dicho N-acil-derivado se deriva de ácido acético, ácido biotínico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido octanoico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido lipoico, ácido oleico, ácido isoesteárico, ácido elaídico, ácido 2-etilhexanoico, ácido graso de aceite de coco, ácido graso de sebo, ácido graso de sebo hidrogenado, ácido graso de aceite de almendra de palma, y ácido graso de lanolina.

13.- La composición tópica de la reivindicación 12 en donde dicho grupo N-acilo es un grupo acetilo, grupo palmitoílo, grupo elaidoílo, grupo miristilo, grupo biotinilo o grupo octanoílo.

14.- La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 1 a 13 para disminuir los signos de envejecimiento, arrugas, estrías finas, círculos oscuros o marcas de estiramiento.

15.- La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 14 para prevenir y/o reducir los signos visibles de envejecimiento y/o aumentar la síntesis de colágeno I.